

**Das Verhalten der vestibulären Erregbarkeit
während der Anwendung verschiedener
Medikamente aus der Reihe der
Streptomyces-Antibiotika in der
Tuberkulose-Behandlung**

Aus der Klinik für Hals- Nasen- Ohrenkrankheiten
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. Mittermaier)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Marlene Gerlach
aus Osnabrück
1962

Frankfurt am Main

1962

**Das Verhalten der vestibulären Erregbarkeit
während der Anwendung verschiedener
Medikamente aus der Reihe der
Streptomyces-Antibiotika in der
Tuberkulose-Behandlung**

Aus der Klinik für Hals- Nasen- Ohrenkrankheiten
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. Mittermaier)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Marlene Gerlach
aus Osnabrück
1962
Frankfurt am Main

86sg/63



Dekan : Prf. Dr. W. K r ü c k e

Referent : Priv. doz. Dr. G. R o s s b e r g

Korreferent : Prof. Dr. J. F r e y

Mündliche Prüfung : 30. Nov. 1962

Disposition

I. Einleitung

II. Literaturbesprechung

1. Klinisches Bild der Streptomycin-Nebenwirkung auf den VIII. Hirnnerven.
2. Streptomycin-Nebenwirkung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.
 - a. Dosierung der Streptomycine.
 - b. Applikationsweise der Streptomycine.
 - c. Behandlungsdauer mit Streptomycinen.
 - d. Reinheit der Streptomycin-Präparate.
3. Wirkungsmechanismus der Streptomycine.
4. Lokalisation der Streptomycin-Schädigung.
 - a. Histologische Untersuchungsergebnisse.
 - b. Klinische Befunde.
 - c. Funktionelle Störungen.
5. Versuche zur Toxicitätsminderung der Streptomycine.
 - a. Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischpräparate.
 - b. Zusatz chemischer Substanzen.
(Metallsalze, Vitamine, Aminosäuren, Panto-
thensäure)
 - c. Einführung neuer Antibiotika.
(Viomycin, Neomycin, Kanamycin)

III. Eigene Untersuchungen

1. Grundlagen der Untersuchungen.
 - a. Patientengut.
 - b. Behandlung.
 - c. Untersuchungsmethoden.
 - d. Art der Auswertung der Untersuchungsergebnisse.
2. Ergebnisse der Untersuchungen.
 - A. Miscomycin/Stellamycin-Gruppe.

A1. Patienten ohne Streptomycin-Vorbehandlung.

- a. Vestibuläre Spontanerscheinungen.
- b. Experimentelle Vestibularisprüfung.
Drehprüfung.
Thermische Prüfung.

A2. Patienten mit Streptomycin-Vorbehandlung.

- a. Vestibuläre Spontanerscheinungen.
- b. Experimentelle Vestibularisprüfung.
Drehprüfung.
Thermische Prüfung.
- c. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Vestibularisprüfungen der Patienten ohne und mit Streptomycin-Vorbehandlung.

B. Protothenat-Gruppe.

(Patienten ohne und mit Vorbehandlung).

- a. Vestibuläre Spontanerscheinungen.
- b. Experimentelle Vestibularisprüfung.
Drehprüfung.
Thermische Prüfung.

C. Kanamycin-Gruppe.

C1. Patienten ohne Streptomycin-Vorbehandlung.

- a. Vestibuläre Spontanerscheinungen.
- b. Experimentelle Vestibularisprüfung.
Drehprüfung.
Thermische Prüfung.

C2. Patienten mit Streptomycin-Vorbehandlung.

- a. Vestibuläre Spontanerscheinungen.
- b. Experimentelle Vestibularisprüfung.
Drehprüfung.
Thermische Prüfung.
- c. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Vestibularisprüfungen der Patienten ohne und mit Streptomycin-Vorbehandlung.

IV. Diskussion.

V. Zusammenfassung.

VI. Literatur.

I. Einleitung:

Nach der Einführung des von WAKSMAN, SCHATZ und BUGIE 1944 entdeckten Streptomycins in die Tuberkulose-Therapie stellte sich bald heraus, daß die länger dauernde Verabreichung zu Schädigungen des VIII. Hirnnerven führt. Die Entwicklung des Dihydrostreptomycins, einer katalytisch reduzierten Form des Streptomycins, war kein Fortschritt, da auch diese Streptomycinverbindung Hör- und Gleichgewichtsstörungen hervorruft. HINSHAW und FELDMAN (1945) und BROWN und HINSHAW (1946) haben erstmals auf die toxische Nebenwirkung des Streptomycins hingewiesen. In der Folgezeit sind zahlreiche weitere Arbeiten erschienen, die über gleiche Erfahrungen sowohl im Tierexperiment als auch in den klinischen Beobachtungen berichten (CAWTHORNE, RANGER; COHEN et al.; FOWLER, FEIND; MAHADY et al.; MAJER; CAUSSE; CAUSSE; VALENCIEN; FARRINGTON et al.; GLORIG, FOWLER).

Über die schädigende Wirkung des Dihydrostreptomycins ist ebensoviel berichtet worden. (COHEN et al.; O'CONNOR et al.; van GOIDSENHOVEN, STEVENS; MAHADY et al.; DON, GREGORY; GLORIG; CARR et al.;) Trotz dieser gefährlichen Nebenwirkungen sind beide Streptomycin-Präparate in der Tuberkulose-Therapie noch immer unentbehrlich.

Die Bemühungen, die Verträglichkeit dieses Antibiotikums zu steigern, waren bisher sehr zahlreich: Verabreichung einer Mischung von Streptomycin und Dihydrostreptomycin zu gleichen Teilen (LUMSDEN, POWELL; HINSHAW, HECK; HECK et al.; SHUBIN et al.; WIER et al.), Zusatz bestimmter Metallsalze (KELLER u. Mitarb.), Vitamine (KELLER u. Mitarb.; PRESCOTT et al.; ESCHER, RUPP; TSCHIRREN) oder Aminosäuren (KELLER u. Mitarb.; KIMMERLE, GÖSSWALD; KLUYSKENS, van LINDT; FREERKSEN, WOLTER) insbesondere der Zusatz von Calcium und Pantothensäure zu Streptomycin bzw. Dihydrostreptomycin

(CHILD et al.; DUCROT et al.; HAWKINS et al.; KELLER u. Mitarb.; KIMMERLE, GÖSSWALD; OSTERBERG et al.; HEWITT et al.; HEIN; GLOGOWSKI, JACCARD, BECHT; KUNTZ; CÉLICE et al.; Das Neves Almeida, F.u.J.M.; LESOBRE, VERNEY) und die Einführung neuer Antibiotika (Viomycin, Neomycin, Kanamycin) in die Tuberkulose-Therapie. Sie zeigen aber nur einen umstrittenen Erfolg. Trotz gewisser Fortschritte in dem Bemühen, die Toxizität zu mindern, und trotz der wachsenden Erfahrung mit Streptomycin-Präparaten ist nach wie vor die Kontrolle der Vestibularis- und Cochlearisfunktion mit Hilfe exakter Untersuchungsmethoden unerlässlich.

Die experimentelle thermische und rotatorische Vestibularisprüfung ermöglicht, beginnende Vestibularisschädigungen schon vor dem Auftreten der subjektiven Störungen zu erkennen. Durch rechtzeitiges Absetzen des Medikamentes bzw. Übergehen auf ein anderes Antibiotikum - sofern dies die Art der Erkrankung zulässt - können ernste, u.U. irreversible Schädigungen vermieden werden.

Die tierexperimentellen und klinischen Verträglichkeitsprüfungen der antibiotischen Tuberkulostatika entscheiden zugunsten der Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischpräparate, der Thenate und des Kanamycins, wenn auch im Schrifttum die Angaben über Intensität und Häufigkeit der Vestibularis- und Cochlearisschädigungen nach Verabreichung dieser "toxizitätsgeminderten" Antibiotika beträchtlich voneinander abweichen. Es ist allerdings nicht möglich, Untersuchungsergebnisse verschiedener Kliniken miteinander zu vergleichen, da sowohl Dosierung der Medikamente als auch Methoden zur Prüfung der Hör- und Gleichgewichtsfunktion unterschiedlich sind.

Die eigenen Untersuchungen sollen einen Beitrag bringen zur Frage der Oktavus-Schädigung infolge der therapeutischen Anwendung toxicitätsgeminderter antibiotischer Tuberkulose-Heilmittel. Die Ergebnisse rotatorischer und thermischer Vestibularisprüfungen von tuberkulosekranken Patienten vor, während und nach Behandlung mit einem Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischpräparat, Protothenat und Kanamycin können vergleichend beurteilt werden: Unterschiede in der Struktur der Beobachtungsreihen sind weitgehend ausgeschaltet; Dosierung, Applikationsweise und Methode der Hör- und Gleichgewichtsprüfungen stimmen überein.

Die Ausführlichkeit der Darstellung erscheint berechtigt, da es in der deutschsprachigen Literatur bisher an einer ähnlichen klinischen Abhandlung, die sich auf eine größere Zahl eigener klinischer vergleichender Untersuchungen stützt, mangelt.

Ein Überblick über den gegenwärtigen Stand des Wissens der Vestibularisschädigungen als Folge der Antibiotika-Behandlung der Tuberkulose erscheint uns zweckmäßig, ehe wir die eigenen Untersuchungsergebnisse mitteilen und besprechen.

Für die verschiedenen Streptomycinverbindungen wurden folgende Abkürzungen benutzt:

SM = Streptomycin
DHS = Dihydrostreptomycin
SMs = Streptomycinsulfat
DHSs = Dihydrostreptomycinsulfat

II. Literaturbesprechung:

1. Klinisches Bild der Streptomycin-Nebenwirkung auf den VIII. Hirnnerven.

Die Vestibularisschädigungen, die als SM-Nebenwirkung aufgefaßt werden, äußern sich als Schwindelerscheinungen unterschiedlicher Art und Stärke. Zu Beginn der Behandlung treten sie meist nur bei Bewegungen des Kopfes oder Lageänderung des Körpers auf. Später sind es bereits Gangstörungen, die vom geringgradigen Schwanken bis zum Umfallen reichen. Übelkeit, Brechreiz oder Erbrechen gehören zum Gesamtkomplex. Die Beurteilung der Schwindelerscheinungen ist oft schwierig, da die subjektiven Erscheinungen, die als Schwindel geschildert werden, häufig nicht mit dem objektiven Befund in Einklang zu bringen sind, sondern sehr wesentlich von der psychischen Situation mitbestimmt werden. Nicht selten wird die Schädigung des N. statoacusticus von Ohrgeräuschen angekündigt. Dann erst treten objektivierbare Störungen der Vestibularisfunktion auf. Es wird beschrieben, daß eine vestibulär induzierte Tonusänderung der Augenmuskeln zunächst zu verschwommenem Sehen und schließlich zu Spontan-nystagmus führt. Die rotatorische und thermische Prüfung des Vestibularapparates ergibt eine meist beidseitige Herabsetzung der Erregbarkeit bis zum vollständigen Funktionsausfall. Beschwerden und objektiver Befund können voneinander abweichen. Langsamer Ausfall eines Labyrinths oder doppelseitiger Ausfall beider Labyrinth ist subjektiv meist erscheinungslos, da sich diese Störung durch zentrale Kompensation ausgleicht. Trotz Abnahme der Vestibulariserregbarkeit können die Schwindelerscheinungen, Übelkeit und Brechreiz zurückgehen und sogar verschwinden. Ein Abklingen der Mißempfindungen im Verlaufe der Behandlung ist also nicht regelmäßig mit der Rückkehr zur normalen vestibulären Erregbarkeit gekoppelt. Zeichen der Cochlearisschädigung sind Ohrensausen, Schwerhörigkeit oder sogar Taubheit.

Im allgemeinen treten die Vestibularisschäden in den ersten Wochen der Behandlung auf. (COHEN et al.; JATHO; FARRINGTON et al.; BLOHMKE; WECHSELBERG, WEIDENBUSCH).

S.G. LUMSDEN beobachtete häufig gegen Ende der dritten Woche die ersten subjektiven und objektiven Symptome. Einige Autoren, u.a. JATHO, geben an, daß sich durch alleinige intralumbale Anwendung des Streptomycins der Beginn der Vestibularisstörungen zeitlich hinausschieben lasse. Diese Angaben stehen in eindeutigen Gegensatz zu entsprechenden Veröffentlichungen anderer Autoren, die eine erhöhte Gefahr für den VIII. Hirnnerven gerade bei intralumbaler Anwendung des Streptomycins sehen. Es ist wohl zu berücksichtigen, daß Jatho diese Erfahrung ausschließlich auf die Beobachtung bei Kindern gründet, die eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Streptomycin besitzen sollen als Erwachsene.

Cochlearisstörungen werden in der Regel erst später festgestellt; sie treten oft noch Wochen und Monate nach Ende der Streptomycinbehandlung auf oder zeigen dann noch ein Fortschreiten, manchmal sogar bis zur Ertaubung. (CAWTHORNE, RANGER; COHEN et al.; O'CONNOR et al.; LUMSDEN- POWELL; MAHADY et al.;

Häufigkeit, Dauer und Intensität der Streptomycin-Nebenwirkungen auf den Hör- und Gleichgewichtsapparat werden von der Disposition des einzelnen Patienten mitbestimmt.

CAPELLA spricht von einem sog. Konstitutionsfaktor. Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Kinder und Erwachsenen gegenüber dem Tuberkulostatikum spielt ebenfalls eine Rolle. Kindern können größere Dosen Streptomycin verabreicht werden, ehe Nebenwirkungen eintreten. Nach GRAF sollte für Kinder vom 10. Lebensjahr an die Streptomycindosierung der Erwachsenen gelten.

Schließlich darf der Funktionszustand der Nieren nicht übersehen werden (CAWTHORNE, RANGER; GRAF).

Das SMS bewirkt vor allem eine Schädigung des Vestibularapparates, während das DHSs mehr einen Angriffsbereich im Gehörorgan besitzt. Das Gehör kann bis zur Taubheit geschädigt werden. Eine Schädigung der Hörfähigkeit durch SMS

und der Vestibularisfunktion durch DHSS ist seltener. (CAWTHORNE und RANGER; COHEN et al.; O'CONNOR et al.; BROWN und HINSHAW; FOWLER, FEIND) MAHADY und Mitarb. (1953) geben an, daß das Zahlenverhältnis von Vestibularis- zu Cochlearisschäden nach SMS 2 : 1, nach DHSS 1 : 2 betrage. Andere Untersucher kommen zu ähnlichen Ergebnissen. (LUMBBDEN, POWELL; COHEN et al.; HECK et al.)

Vestibularisstörungen können nach Beendigung der Streptomycin-Medikation wieder zurückgehen. Nach vorsichtiger Dosierung und kürzerer Behandlungsdauer bilden sich die Störungen gelegentlich schon bald bis zur normalen Funktionstüchtigkeit des Gleichgewichtsapparates zurück. Oft ist die Erregbarkeit des Vestibularapparates erst mehrere Monate nach der Behandlung wieder annähernd normal hergestellt (CLINE et al.; MAJER; JATHO; HÖH). Zu schweren, anhaltenden, irreparablen Störungen kommt es meist dann, wenn die Dosierung von 1 g pro Tag bzw. 20 mg/kg Körpergewicht überschritten und die Streptomycin-Behandlung noch längere Zeit nach Auftreten der Symptome fortgesetzt wird. In diesen Fällen besteht aber die Möglichkeit eines Ausgleichs durch andere Systeme der Gleichgewichtskontrolle. Der vestibuläre Funktionsausfall kann durch den Sehsinn und die Tiefensensibilität wenigstens teilweise kompensiert werden. Alter und psychische Situation sind mitbestimmend für den Grad dieses Ausgleichs.

Kinder und junge Menschen lernen im allgemeinen sehr schnell, Vestibularisstörungen auszugleichen. Erwachsene über 40 Jahre vermögen u.U. nur sehr langsam wieder das körperliche Gleichgewicht zu regulieren. Das ständige Bemühen der Patienten und eine verständnisvolle psychologische Führung durch den Arzt sind sehr wichtig.

Die Cochlearisstörungen, die während der Streptomycin-Therapie auftreten, haben öfter die Tendenz zu einem Fortschreiten

als zu einem Rückgang. Eine Streptomycin-Taubheit ist erfahrungsgemäß fast immer irreversibel (GLORIG; DON und GREGORY; FALKENFLETH). Die Unbestimmtheit des Zeitpunkts, zu dem die Cochlearisschädigung im Zusammenhang mit der Streptomycin-Therapie auftritt, ermöglicht nicht immer das rechtzeitige Absetzen des ototoxischen Medikamentes. Die Schwerhörigkeit oder Taubheit ist ein umso schwerwiegenderer Funktionsausfall, als er nicht durch die Leistung eines anderen Sinnesorganes ausgeglichen werden kann, abgesehen von dem Behelf eines Absehens vom Munde. Die besondere Form der Ototoxizität des DHSs ist deshalb Grund genug, auch vor den sog. "toxisch geminderten" DHSs-Präparaten zu warnen. (O'CONNOR et al.; MAHADY et al.; STRÜMPFEL)

2. Streptomycin-Nebenwirkung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Zeitpunkt, Art und Grad der Vestibularisschädigung einerseits und Toxizität des verabreichten Streptomycin-Präparates andererseits sind Dosierung, Behandlungsdauer, Applikationsweise und chemische Eigenschaften des Medikamentes von Bedeutung.

a. Dosierung der Streptomycine.

Anfänglich glaubte man, im Hinblick auf die Gefährlichkeit der Erkrankung sehr hohe Dosen (2 - 3 g SMs bzw. DHSs - FOWLER und FEIND), die bei der überwiegenden Zahl der Patienten schwere Hör- und Gleichgewichtsstörungen zur Folge hatten, geben zu müssen. Erst später zeigte die Erfahrung, daß die Dosis erheblich reduziert werden kann. Auf diese Weise wurden auch Zahl und Grad der Oktavusschädigungen, insbesondere der schweren Schädigungen bedeutend herabgesetzt.

Bei einer Tagesdosis von 1,8 - 2 g Streptomycin sind bis zu 96% Vestibularisschäden mit Beginn in der 4. Behandlungswoche beobachtet worden, bei täglich 1 g Streptomycin aber erst nach 60 Tagen in etwa nur 30% der Fälle (FOWLER und FEIND, 1949).

U.S.Vet.Admin. (LUMBSDEN) stellten Gleichgewichtsstörungen bei einer Behandlungsdauer von 60 Tagen und einer Tagesdosis von 3 g in 90 - 100%, bei einer Tagesdosis von 2 g Streptomycin in 63% der Fälle fest, aber nur in 8% der Fälle bei 1 g täglich und einer Behandlungsdauer von 120 Tagen. Der Anteil verringerte sich auf 5,8% bei einer Dosierung von nur 0,5 g pro Tag und auf 3,4%, wenn dreimal wöchentlich 1 g Streptomycin gegeben wurde.

BIGNALL et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

Zunächst galt generell 1 g Streptomycin als Tagesdosis.

Erst einige Jahre später (1949) haben FOWLER und FEIND und GRAF empfohlen, das Körpergewicht des Patienten bei der Festsetzung der Tages- und Maximaldosis (mg/kg Körpergewicht) zu berücksichtigen. Auftreten der SM-Nebenwirkungen einerseits, SM-Blutspiegel einschließlich der Zeit, die er besteht, andererseits stehen proportional in Beziehung zueinander (FOWLER und FEIND; TOMPSETT). Selbstverständlich ist aber auch für den therapeutischen Erfolg die Blutkonzentration des SM maßgebend. Tierexperimente und klinische Erfahrung zeigten, daß der SM-Blutspiegel, der sowohl in therapeutischem Effekt als auch hinsichtlich der Ototoxizität noch günstig bzw. erträglich bleibt, bei einer Tagesdosis von 20 mg/kg Körpergewicht erreicht wird (TOMPSETT; BOXER et al.; HEILMEYER; GRAF). Der prozentuale Anteil der Vestibularisschäden infolge SM-Therapie steht in einem gewissen Verhältnis zur Größe der Einzel- bzw. Tagesdosis und der Gesamtmenge (FOWLER und FEIND; LUMBSDEN und POWELL; RANTA; BIGNALL et al.; GRAF).

Einzelfälle weichen von diesen durchschnittlichen Erfahrungswerten gelegentlich nach beiden Richtungen ab. So können sehr kleine Tages- und Gesamtdosen bereits schwere irrever-

sible Vestibularisschädigungen zur Folge haben, während nach relativ hohen Einzel- und Gesamtdosen wiederum nur geringgradige Störungen auftreten. In diesen Fällen sind u.a. individuelle Disposition, Grundleiden, Alter, Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit der Nieren von Bedeutung. Die Streptomycindosierung darf also nicht nach einem unabänderlichen, starren Behandlungsschema erfolgen. Es muß vielmehr die Möglichkeit einer individuellen unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den Streptomycin-Präparaten berücksichtigt werden. Dieser Unterschied gegenüber der Norm kann entweder von vornherein vorhanden oder aber erworben sein. "Als optimale Gabe gilt nach kurzer einschleichender Behandlung die höchste, eben noch gut verträgliche, keine Nebenwirkungen auslösende, sich ständig der Verträglichkeit anpassend ändernde Tagesdosis" (ALWENS, EISENBLÄTTER, RADENBACH).

b. Applikationsweise der Streptomycine.

Die Vestibularis- und Cochlearisschäden treten nach intramuskulärer, intravenöser und intrathekaler Applikation des SM bzw. DHS auf. Im allgemeinen wird die intramuskuläre Verabreichung wegen der geringsten toxischen Auswirkungen bevorzugt. SM wird intravenös wahrscheinlich wegen der gefährlichen Spitzen des Blutspiegels nur selten als Injektion gegeben. HEBRAUD und Mitarb. haben SM als Dauertropfinfusion gegeben (1953). RADENBACH konnte überdies auch die Verträglichkeit einer Dauertropfinfusion von DHS bestätigen. Die intravenöse Infusion ermöglicht, den erforderlichen Streptomycin-Blutspiegel in Abhängigkeit von der Infusionsgeschwindigkeit konstant zu erhalten und gefährliche Spitzen des Blutspiegels zu vermeiden. Die intrathekale Verabreichung birgt dagegen eine beinahe unmittelbare Gefahr für das Cochleo- Vestibular-System.

Die neurotoxischen Nebenwirkungen treten nach kurzer Latenzzeit auf und sind wesentlich verstärkt (JATHO, GRAF). Besonders intralumbal führt das DHS fast ausnahmslos zu irreversibler hochgradiger Schwerhörigkeit bis Taubheit (van GOIDSENHOVEN, STEVENS; GRAF; RANTA).

c. Behandlungsdauer mit Streptomycinen.

Die Behandlungsdauer hat wie die Einzel- und Gesamtdosis ebenfalls einen Einfluß auf Häufigkeit, Schweregrad und Dauer der Hör- und Gleichgewichtsstörungen. Grundsätzlich gilt, daß das angewandte Streptomycin-Präparat vor dem völligen Erlöschen der Vestibularisfunktion abzusetzen ist.

d. Reinheit der Streptomycin-Präparate.

Die früher vertretene Ansicht, die ototoxischen Nebenwirkungen seien die Folge von Verunreinigungen der Präparate (HEWITT et al.), ist heute weitgehend aufgegeben worden (MAHADY et al.; DON, GREGORY; KELLER u. Mitarb.). MAHADY und Mitarb. (1956) sahen auch mit besonders gereinigtem DHSs Hörschäden auftreten.

Die heutigen Streptomycinpräparate besitzen sicher eine größere Reinheit. Die trotzdem bestehende ototoxische Wirkung ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine Eigenschaft des SM- bzw. DHS-Moleküls, die mit einer ausgesprochenen Affinität zu bestimmten Körperzellen gekoppelt sein muß.

3. Wirkungsmechanismus der Streptomycine.

Der Mechanismus der Streptomycin-Nebenwirkungen ist bis heute noch nicht aufgeklärt. Es wird teils an eine vorwiegend allergische, teils an eine direkt toxische Wirkung auf das statoakustische System gedacht.

Klinische Befunde, die für eine allergische oder toxische Genese der Schädigungen sprechen könnten, geben keinen sicheren Aufschluß.

FOWLER und FEIND begründen ihre Annahme einer allergenartigen Eigenschaft des SM damit, daß die für eine Allergie charakteristischen Symptome wie Hautausschlag, angioneurotisches Ödem, Eosinophilie nach der Verabreichung von SM zu beobachten seien.

Die beiden Autoren haben in Versuchen an Katzen durch spezifische Desensibilisierung o d e r gleichzeitige Gabe von Antihistaminsubstanzen während der SM-Behandlung eine Verzögerung des Zeitpunktes, zu dem die ersten Störungen auftreten, und eine Verträglichkeitssteigerung herbeiführen können.

Die Annahme einer SM-Allergie wird mehrfach mit der Beobachtung einer Eosinophilie gestützt. (KUNTZ; CACCIVILLANI, CANOVA).

Für die Möglichkeit einer spezifischen Sensibilisierung könnte auch die Tatsache sprechen, daß es zu Beginn einer 2. oder 3. SM-Behandlung gelegentlich schon nach wenigen Injektionen plötzlich zu erheblichen Hörstörungen kommt. Die andere Deutung wäre eine Summation verschiedener Schädigungen des N. oktavus, die zunächst weder subjektiv noch objektiv (experimentelle Prüfung) manifest geworden sind.

G e g e n eine allergische Genese führen BIGNALL und CROFTON an, daß Verabreichung von Antihistaminika während der SM-Behandlung die Vestibularisschädigung nicht in signifikanter Weise abzuschwächen oder gar zu verhindern vermag.

RADENBACH und AMANN haben in Tierversuchen zeigen können, daß wenigstens ein Teil der a k u t e n SM-Nebenwirkungen die Folge einer Histaminfreisetzung aus den Gewebsmastzellen durch SM als Histamin-Liberator darstellt. Antihistaminikörper vermochten einen Teil der akuten SM-Nebenwirkungen abzuschwächen. Nach Auffassung der Verf. handelt es sich dabei n i c h t um eine allergische Reaktion; die sofortigen akuten Nebenwirkungen sind im allgemeinen nach den ersten Medikamentapplikationen stärker ausgeprägt als nach späteren Gaben während einer länger dauernden Streptomycinbehandlung.

Die histologische Untersuchung des Labyrinths im Tierversuch konnte in der Frage, ob allergische Reaktionen oder toxische Veränderungen von Bedeutung sind, ebenfalls noch nicht entscheiden.

Vielleicht wäre es möglich, durch radioaktive Markierung des Streptomycins sicheren Aufschluß über seinen Wirkungsmechanismus zu erhalten.

4. Lokalisation der Streptomycinschädigung.

Die Frage der Lokalisation der Schädigungen - ob diese im Labyrinth, im Nerven oder an anderen zentralen Stellen zu suchen ist - wird nicht einheitlich beantwortet.

a. Histologische Untersuchungsergebnisse.

Histologische Untersuchungsergebnisse waren für verschiedene Forscher der Hinweis für einen z e n t r a l e n Angriffspunkt des Streptomycins. Sie fanden eindeutig destruktive Veränderungen wohl in den Vestibularis- und Cochleariskernen, nicht aber im Labyrinth. (DE KLEYN, VAN DEINSE; CHRISTENSEN et al.; DE SA; WINSTON et al.; RÜEDI et al.; STEVENSON et al.).

RÜEDI fand an streptomycingeschädigten Meerschweinchen im Bereich des Nucleus ventralis cochlearis Kernpyknose und Vakuolisierung des Ganglienzellplasmas, eine deutliche Volumenabnahme des Nucleus triangularis durch Verkleinerung der Ganglienzellen, zusätzlich Kernpyknose und Bildung von Gliaknötchen. Mittel- und Innenohr sowie Nervenstämmе zeigten normale anatomische Verhältnisse. WINSTON und Mitarb. beschreiben Veränderungen am Nucleus dentatus und fastigii und an den Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde.

DE SA stellte nach Dihydrostreptomycinbehandlung bei Katzen histologische Veränderungen im ventralen und dorsalen Nucleus cochlearis, der Oliva superior, dem Corpus trapezoides, dem Nucleus lemnisci lateralis, den hinteren Vierhügeln und dem Corpus geniculatum mediale, ferner Gliaphanerose mit Mitosen in der Hörinde fest.

Dem steht die Ansicht gegenüber, daß die Hör- und Gleichgewichtsstörungen auf Degenerationsvorgänge am Sinnesepithel

der Cupula, der Macula utriculi, der Macula sacculi bzw. des Corti'schen Organs beruhen. (BERG; RÜEDI et al.; MADONIO, CATALANO; CAUSSÉ; CAUSSÉ, VALENCIEN; HAWKINS, LURIE).

CAUSSÉ beobachtete bei drei mit Streptomycin vergifteten Mäusen folgende histologische Veränderungen: Atrophie der Sinneszellen, Schwund der Sinneshaare in den Ampullen, Macula utriculi und sacculi. (Verf. vermutet, daß der Verlust der Sinneshaare sekundär durch vorausgehende Degeneration der Sinneszellen in den Maculae bedingt ist.) Bei einem Tier bestanden Degenerationserscheinungen am Corti'schen Organ, es fehlten äußere und innere Haarzellen; eine aufsteigende Degeneration der nervösen Elemente bis ins Ganglion spirale fand sich außerdem.

Ähnliche Befunde am statoakustischen Sinnesorgan von Katzen hat B e r g erhoben.

Auch RÜEDI, der zunächst nur zentrale Schädigungen hatte feststellen können (s.S.14), fand in späteren Tierexperimenten (Meerschweinchen) darüberhinaus auch die Sinnesendstellen des Vestibular- und Cochlearapparates geschädigt. Die histologischen Veränderungen am Corti'schen Organ entsprechen in ihrem Ausmaß etwa den Funktionsausfällen.

b. Klinische Befunde

Die klinischen Befunde lassen sich topodiagnostisch ebenfalls nicht immer einheitlich deuten. In der Regel wird eine Unter- bzw. Unerregbarkeit des Gleichgewichtsapparates o h n e Hörstörung als zentrale Schädigung gewertet, da Schädigungen im peripheren Bereich vor allem das Gehör betreffen. (HÖH; RÜEDI et al.; MAJER) So wird die größere Häufigkeit der Vestibularisstörungen gegenüber Cochlearischädigungen infolge Streptomycinbehandlung als Hinweis für eine vorwiegend zentrale Schädigung gedeutet. (JATHO).

Die Möglichkeit der Differenzierung nach peripherer oder zentraler Schädigung sieht RÜEDI zunächst darin, daß Affektionen des vestibulären Endorgans schon in Ruhe Schwindel und möglicherweise Spontannystagmus auslösen, während bei Streptomycinschäden keine derartigen Symptome zu beobachten seien. Später muß RÜEDI diese Feststellung allerdings revidieren. Denn die histologischen Veränderungen des peripheren Sinnesorgans entsprechen weitgehend dem klinischen Befund, während zwischen dem Ausmaß der Degenerationserscheinungen im zentralen Kerngebiet und dem Funktionsausfall keine Beziehung besteht. (s.S.12/13) Deshalb seien diese Kernver-

änderungen auch nicht als spezifisch für eine Streptomycin-schädigung anzusehen.

Nach KESER und STADLER spricht eine beiderseitige Unerregbarkeit oder hochgradige Untererregbarkeit bei unauffälligem optokinetischem Nystagmus für eine periphere Schädigung, da in diesem Falle das Nystagmuszentrum, das in der Substantia reticularis (JUNG, MITTERMAIER; LORENTE DE NO) oder im Deiterschen Kern (OHM) gelegen sein soll, nicht betroffen sein kann.

DLX und Mitarb. deuten ihre gleichen Untersuchungsergebnisse anders: sie sehen eigene zentrale Faserbahnen für den optokinetischen Nystagmus als erwiesen an.

GRAF hält eine umschriebene Störung als Streptomycinnebenwirkung nicht für möglich, da die Patienten häufig z.B. auch über Benommenheit und mangelnde Konzentrationsfähigkeit klagten, die nicht allein auf einer Schädigung der Vestibulariskerne beruhen könne. Die Ataxie sei ebenfalls nicht immer vestibulär bedingt.

c. Funktionelle Störungen.

Neben den histologisch faßbaren degenerativen Veränderungen werden auch f u n k t i o n e l l e Störungen in Form einer Herabsetzung des Nucleoprotein-stoffwechsels, qualitative und quantitative Veränderungen des Innenohrliquors einschließlich der Druckverhältnisse zwischen Endo- und Perilymphraum und Störungen des Eiweißstoffwechsels im peripheren Organ und in den zentralen vestibulären Ganglienzellen beschrieben. (HAMBERGER).

5. Versuche zur Toxizitätsminderung der Streptomycine.

Die besorgniserregenden Mitteilungen über schwere, irreversible Hör- und Gleichgewichtsstörungen während und nach Streptomycintherapie waren Anlaß zu angestrebter Forschungsarbeit, die eine Verträglichkeitssteigerung dieser

antibiotischen Tuberkuloseheilmittel zum Ziele hatten.

Hier boten sich drei Wege an:

- a) eine Mischung von Streptomycin und Dihydrostreptomycin zu gleichen Teilen.
- b) die Koppelung mit bestimmten chemischen Substanzen.
- c) die Suche nach neuen Antibiotika aus der Streptomyces-reihe.

ad a: Die therapeutischen Eigenschaften des SM und DHS unterscheiden sich kaum. Im Gegensatz dazu ist die schädigende Wirkung des SM mehr gegen den Vestibularapparat, die des DHS mehr gegen den Cochlearapparat gerichtet. Durch geeignete Kombination beider Streptomycine könnte der toxische Effekt auf den Vestibular- bzw. Cochlearapparat annähernd halbiert bzw. die Verträglichkeit verdoppelt werden. Tierexperimente haben die Richtigkeit dieses Gedankens bestätigt (POUTSIANA et al.). Dagegen sind die klinischen Beobachtungen nicht einheitlich.

LUMBSDEN führte Vergleichsuntersuchungen durch bei zwei Gruppen zu je 20 Patienten. Eine Gruppe wurde mit SM, die zweite mit einem SM-DHS-Mischpräparat behandelt. (Behandlungsdauer drei Monate, Tagesdosis 1 g). Die objektiv erfassbaren Gesamtschaden lagen für die mit SM behandelten Patienten bei 60% (12 Patienten) gegenüber 50% (10 Patienten) bei den mit einem SM-DHS-Gemisch behandelten Patienten. Bei diesen betrug die Zahl der Vestibularisschädigung 35% (7 Pat.) gegenüber 60% (12 Pat.) in der SM-Gruppe, die Zahl der Hörschädigungen 15% (3 Pat.), während es in der SM-Gruppe in keinem Fall zu einer solchen Schädigung gekommen war. WILK und Mitarb. stellten Affektionen des Vestibularapparates nach dem SM-DHS-Kombinationspräparat 5mal seltener als nach SM, dagegen Hörstörungen dreimal so häufig fest. HECK und Mitarb. beobachteten bei 42 Patienten bei einer Behandlungsdauer von drei Monaten und einer Tagesdosis von 1 g SM-DHS keine Anzeichen einer subjektiven Hör- oder Gleichgewichtsstörung; objektiv bestand bei zwei Patienten lediglich vorübergehend eine geringe einseitige Untererregbarkeit.

SHUBIN und Mitarb. fanden bei Anwendung des SM-DHS-Gemisches im Vergleich zu SM bzw. DHS behandelten Patienten die geringste Toxizität.

Die erhoffte Steigerung der Verträglichkeit gegenüber dem Cochlearis- und Vestibularisorgan ist nicht sicher zu beobachten. Die Gefahr der Cochlearisschädigung ist weiter so

groß, daß sie durch eine Verringerung des Vestibularschadens nicht aufgewogen wird. Deshalb bleiben regelmäßige Kontrollen des Hör- und Gleichgewichtsapparates in kürzeren Zeitabständen auch bei Anwendung eines Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischpräparates notwendig. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die ersten Mitteilungen über die Erfahrungen mit dem Kombinationspräparat in einer Zeit liegen, in der eine Dosierung von 1 g pro Tag gebräuchlich war. Deshalb dürften bei einer Dosis von dreimal 1 g wöchentlich die Ergebnisse der Vestibularis- bzw. Cochlearisprüfung günstiger sein.

ad b: Unter der Vorstellung, daß bestimmte chemische Substanzen einen Entgiftungseffekt auf das Streptomycin besitzen könnten, wurden - im wesentlichen induktiv - zahlreiche chemische Verbindungen in tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen geprüft: KELLER und Mitarb. untersuchten verschiedene Metallsalze - wasserlösliche Zinksalze, Kupfer-, Magnesium- und Calciumchlorid - auf ihre entgiftende Eigenschaft gegenüber Streptomycin. Auch Vitamine: Vitamin A (ESCHER, RUPP; TSCHIRREN), Nikotinsäure, Ascorbinsäure (KELLER; STANGL; PRESCOTT et al.) wurden geprüft. Die Tierexperimente zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Klinische Ergebnisse liegen - abgesehen von Berichten über Einzelfälle - nicht vor.

Auch die Mitteilung über entgiftende Eigenschaften verschiedener Aminosäuren - Isoniazid oder INH, Leucin, Cholin, Cysteamin, Lactoflavin, Acetylmethionin - weichen voneinander ab. (über die Bedeutung der Antihistaminika s.S. 11).

Die Innenohrveränderungen nach Streptomycin zeigen Ähnlichkeit mit Arsenintoxikation oder Strahlenwirkung. (MADONIA und CATALANO). Dies war Veranlassung, BAL und das Strahlenschutzmittel Cysteamin auf ihre therapeutischen und toxicitätsmindernden Fähigkeiten zu prüfen. BAL konnte weder im Tierexperiment (MADONIO und CATALANO) noch in klinischen

Untersuchungen (KLUYSKENS) überzeugen. Nur CERVANTES erwähnt, daß nach BAL in vereinzelten Fällen eine geringe Hörverbesserung eingetreten sei. Dagegen erschien Cysteamin wirksamer. (KLUYSKENS, MADONIO und CATALANO, DE GENNES).

Die Verbindung von P a n t o t h e n s ä u r e mit Streptomycin versprach, eine Verbesserung in der Tuberkulosetherapie zu werden.

Zu unterscheiden sind: a) Verbindungen von SM - DHS mit Pantothensäure als SM- bzw. DHS-Pantothennat; diese befinden sich nicht im Handel; b) Mischungen von SM- bzw. DHS-Sulfat mit SM- bzw. DHS-Pantothennat. Thenate sind Mischungen beider Salze, die 80% Sulfat und 20% Pantothennat enthalten, im Handel als Streptothennat, Didrothenat und Protothenat befindlich.

In Tierexperiment und klinischer Praxis war sehr bald eine Reduzierung der Toxizität des Streptomycins beobachtet worden. Die ersten Mitteilungen über die günstigen Eigenschaften dieser Verbindung sind 1955 von KELLER und Mitarb. erschienen. In der folgenden Zeit fehlte es nicht an experimentellen Untersuchungen, deren Ergebnisse die Arbeiten KELLER's teils bestätigten (DUCROT et al.; MARQUARDT und ZIEGLER), teils in Frage stellten (KIMMERLE und GÖSSWALD; BRIGHAM und NIELSEN; HAWKINS et al.; OSTERBERG et al.; CHILD et al.; KUSCHINSKY et al.).

Die Unterschiedlichkeit der tierexperimentellen Ergebnisse ist im wesentlichen so zu verstehen:

- a. die einzelnen Forscher haben nicht die gleichen Versuchstiere verwendet (Inhomogenität innerhalb der einzelnen Tierstämme, ungleiche Zahl der Versuchstiere).
- b. die chemischen Substanzen waren nicht einheitlich beschaffen (Lösungsmittel, prozentuale und chemische Zusammensetzung der Streptomycin-Pantothensäure-Präparate, Streptomycin-Chargen).
- c. es bestanden Differenzen in der Dosierung und Applikation.
- d. die Beurteilung des Toxizitätsgrades erfolgte mit unterschiedlicher Methode (teils objektive Messungen, teils subjektive Beschreibung der Verhaltensweise der Tiere).

Die experimentell gewonnenen Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf die klinische Praxis umzusetzen. Klinische Erfahrungsberichte bestätigen aber zu einem nicht geringen Teil diese Verträglichkeitssteigerung der Pantothensäure-Verbindungen des Streptomycins (GLOGOWSKI; KOTTMEYER;

LESOBRE und VERNEY; REINHARD und DÜSBERG; DAS NEVESALMEIDA; TAQUET et al.; KUNTZ). Es fehlt jedoch auch nicht an klinischen Mitteilungen, in denen ein toxicitätsmindernder Effekt der Pantothensäure bezweifelt wird (FERLINZ und HUEMER; WILLEMOT et al.; RALEIGH; BENITZ). Auch ist es bisher nicht gelungen, den Mechanismus der Toxicitätsminderung der Pantothensäure sicher aufzudecken.

Die Streptomycin-Pantothensäureverbindung ist aber weiterhin ernstlich im Gespräch der Kliniker, besonders im Hinblick auf folgende Fragen:

1. Können zur Erhöhung des therapeutischen Effektes die Thenate in größeren Einzel- und Gesamtdosen gegeben werden?
2. Wird das Risiko bei der intravenösen und intrathekalen Verabreichung gemindert?
3. Kann nach früher erfolgter SMS-Behandlung, die wegen neurotoxischer Nebenwirkungen oder Resistenzentwicklung abgesetzt wurde, das entsprechende Pantothensäure-Präparat gegeben werden, ohne eine weitere Schädigung befürchten zu müssen?
4. Bedeuten die Thenate bzw. Pantothenate auch einen Gewinn für die Therapie der Tuberkulosekranken, bei denen gleichzeitig eine Nierenfunktionsstörung besteht?

ad 1: Die Thenate lassen in der sonst üblichen Streptomycin-dosierung eine Minderung der Nebenwirkungen erwarten. Die erhöhte Toleranzschwelle rechtfertigt eine höhere Dosierung, sofern auch ein größerer antibiotischer Effekt erzielt würde. Zahlreiche Autoren berichten von einer geringeren Toxicität relativ hoher Thenat- und Pantothenate-Dosen (CÉLICE et al.; SIMON; LESOBRÉ und VERNEY; REINHARD und DÜSBERG; VAN ACKEREN; RAUSCH; GLOGOWSKI).

Tagesdosen von 1 - 3 g wurden im allgemeinen ohne ernsthafte Hör- oder Gleichgewichtsstörungen vertragen. Der Heilerfolg war vielfach bei gleicher Dosierung besser als bei den übrigen Streptomycies-Antibiotika.

Auch im Vergleich zum SM- DHS-Gemisch berichten WILLEMMOT etc. von einer besseren Vertraglichkeit des Streptomycin-pantothenats, während FERLINZ und HUMMER keine Toxicitätsunterschiede feststellen konnten.

Allgemein wird darauf hingewiesen, daß trotz aller Erfolge nicht blind auf eine toxicitätsmindernde Eigenschaft der Pantothensäure vertraut werden kann. Die Dosierung soll weiterhin individuell angepaßt sein. Auf keinen Fall darf die regelmäßige Kontrolluntersuchung der Hör- und Gleichgewichtsfunktionen (Audiometrie, experimentelle Vestibularisprüfung) vernachlässigt werden.

ad 2: Die Gefahr einer Vestibularis- und Cochlearisschädigung durch intravenöse und besonders intrathekale Injektion der Thenate und Pantothenate wird nicht einheitlich beurteilt. Die Zahl der Beobachtungen ist noch zu gering, um ein abschließendes Urteil geben zu können.

WEBER hat 11 Patienten mit schwerer Meningitis tuberculosa intrathekal Streptothanat (200-250 mg/Tag bis zu 10 Tagen) von einer Gesamtdosis bis zu 3 g ohne neurotoxische Schädigungen verabreicht.

KOTTMEYER konnte bei 5 Patienten, die intrathekal mit relativ hohen Dosen Streptothanats (3 g in 5-7 Tagen) behandelt wurden, keine Hör- oder Gleichgewichtsstörungen finden.

Die Dauertropfinfusion der Thenat- und Pantothenat-Verbindung wird vielfach empfohlen (KOTTMEYER und KUNTZ; KUNTZ; PAPPA; STARK; DYLONG).

KOTTMEYER und KUNTZ verabfolgten bei 31 Patienten (Lungentuberkulose) 2/3 der Diarothanat-Gesamtdosis (durchschnittlich 99 g) intravenös und 1/3 (durchschnittlich 25 g) intramuskular. Dabei kam es nur in 4 Fällen (13%) zu einem gering latenten Hörverlust im Bereich der hohen Frequenzen. 17 Patienten wurde Didrothenat je zur Hälfte intravenös und intra-

muskulär (durchschnittlich 67 g bzw. 63 g) ohne Cochlearis- und Vestibularisschaden gegeben.

ad 3: In vielen Fällen, in denen eine SMS- bzw. DHSs-Behandlung wegen zunehmender Unverträglichkeitserscheinungen oder einer Resistenzentwicklung abgebrochen werden mußte, zeigte eine Weiterbehandlung mit Pantothenenaten und Thenaten Erfolge. (GERNEZ-RIEUX et al.; CÉLICE et al.). Selbstverständlich gibt es auch hier Ausnahmen im Hinblick auf Auftreten und Fortschreiten von Hör- und Gleichgewichtsstörungen.

ad 4: Eine Nierenfunktionsstörung erhöht die Gefahr der Hör- und Gleichgewichtsschädigung durch Streptomycine. Hier wird der wirksame Blutspiegel infolge Ausscheidungsstörung schneller überschritten. Dies führt häufiger zu Schädigungen des VIII. Hirnnerven. Es sind Fälle mit Nierenfunktionsstörung bekannt geworden, die eine Behandlung mit den Streptomycin- Pantothensäureverbindungen ohne schwerere Hör- und Gleichgewichtsstörungen vertragen haben. (DÉROT; LESOBRE und VERNEY; VAN ACKEREN). Die Zahl geeigneter Fälle ist für ein abschließendes Urteil jedoch noch zu gering.

Die Literatur der Statoakustikusschäden nach SMS- bzw. DHSs-Behandlung einerseits und Thenat- bzw. Pantothenenat-Gabe andererseits läßt den Schluß zu, daß beiden Streptomycin-Salzen eine Neurotoxocität anhaftet. Exakte vergleichbare klinische Untersuchungsergebnisse über die Verträglichkeit der Streptomycin- bzw. Dihydrostreptomycinsulfate einerseits, der Thenate andererseits liegen bisher nicht vor. Deshalb besteht keine Veranlassung, die Streptomycin-Pantothensäureverbindungen den Streptomycinsulfaten vorzuziehen. Die Verträglichkeit der Thenate ist der der Streptomycinsulfate wohl gleich, jedoch nicht überlegen. Die regelmäßige Kontrolle der Labyrinthfunktionen ist auch bei Verwendung der Thenate unbedingt zu fordern.

ad c: Seit der Entdeckung des Streptomycins aus *Streptomyces griseus* sind zwei weitere basische Streptomyces-Antibiotika - *V i o m y c i n* und *N e o m y c i n* - in die Tuberkulosetherapie eingeführt worden. Die Anwendung neuer Antibiotika ist nur dann zweckvoll, wenn der therapeutische Wert, d.h. das Verhältnis der antibakteriellen Wirksamkeit zum Toxizitätsgrad den bisherigen Präparaten entspricht oder sogar überlegen ist. Weder das Neomycin noch das Viomycin erfüllen die Forderung in genügendem Maße. Im Gegenteil, sie bedingen ernste Schädigungen der Nieren, der Leber und des Labyrinths.

Das V i o m y c i n wurde 1949 und 1951 von FINLAY, BARTZ und MAYER aus *Streptomyces piraceus* bzw. *floridiae* bzw. *puniceus* isoliert.

Die toxische Wirkung des Viomycins auf den VIII. Hirnnerven ist im allgemeinen nicht so erheblich wie bei den Streptomycinen. Dagegen sind seine Nebenwirkungen in Form allergischer Reaktionen, Schmerzen an der Injektionsstelle, besonders aber ernste Nierenschädigungen mit verschieden starker Verschiebung der Serumelektrolyte und Leberfunktionsstörungen recht bedenklich. Wegen seiner geringeren antituberkulösen Wirkung, verglichen mit der des Streptomycins, sind außerdem größere Dosen erforderlich. (SIMON). Auch das Viomycin soll als Pantothen säuresalz besser verträglich sein. (KOTTMEYER, KUNTZ, KOCH, SIMON, KRADOLFER). Die tuberkulostatische Wirkung wird durch Koppelung mit Pantothen säure nicht verändert. (TANNER, KRADOLFER). Eine Nierenschädigung ist jedoch in jedem Falle eine dringende Indikation, das Medikament einschließlich seines Pantothenates sofort abzusetzen. Über einen Vergleich von Wirksamkeit und Toxizität des Viomycinpantothenates mit den anderen Streptomycin-

Pantothensäure-Präparaten ist in der Literatur nichts bekannt.

1949 haben WAKSMAN und LECHEVALIER aus *Streptomyces fradii* das Neomycin gewonnen, das ebensowenig wie das Viomycin bedenkenlos zur Behandlung der Tuberkulose gegeben werden sollte. Das Tierexperiment (COURVOISIER und LEAU) mit Neomycin zeigt im Vergleich zu SM und DHS sogar eine bedeutend höhere Toxizität. Die schwereren Hörstörungen stellen sich früher ein. RISKAER, ebenso RUEDI fanden beim Meer-schweinchen erhebliche histologische Veränderungen des Corti'schen Organs und des Ganglion cochleare, während Crista ampullaris und Macula unversehrt waren. Klinische Erfahrungen mit Neomycin bestätigen die im Tierversuch erhobenen Befunde schwerer Hörstörungen. (DUNCAN et al.; CARR et al.; WAINSBREN et al.;)

Der nephrotoxische Effekt des Neomycins ist gegenüber dem Viomycin nicht so erheblich. Das Neomycin wird aber wegen seiner gefährlichen neurotoxischen Nebenwirkungen in der Klinik nur in Ausnahmefällen gebraucht.

Das von UMEZAWA u. Mitarb. entdeckte Kanamycin besitzt ebenso neurotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen, die im Tierexperiment und beim Menschen beobachtet sind. (DICKISON, TISCH; FROST, HAWKINS, DALY). Der Gleichgewichtsapparat wird gegenüber dem Gehörorgan nur wenig betroffen.

Das Ausmaß der durch Kanamycin verursachten Hörschädigungen wird unterschiedlich beurteilt: nach MC DERMOTT ist seine Ototoxizität mit der des Neomycins etwa gleichzusetzen. KALISCH dagegen schreibt dem Kanamycin eine geringere cochlearisschädigende Wirkung zu als dem DHS. Die unterschiedliche Beurteilung der Kanamycin-Ototoxizität ist sicher wenigstens z.T. in der großen Zahl der verschiedenen Untersuchungsbedingungen begründet. Selbstverständlich

ist auch hier die Übertragung der im Tierexperiment gewonnenen Resultate auf den Menschen nur mit Einschränkung statthalt, da sowohl bei den verschiedenen Tierarten als auch von Patient zu Patient erhebliche Empfindlichkeitsunterschiede gegenüber dem Kanamycin bestehen. Im Tierexperiment konnte die akute Toxizität des Kanamycins durch Calcium, die chronische Toxizität durch Pantothen-säure herabgesetzt werden.

III. Eigene Untersuchungen.

1) Grundlagen der Untersuchungen.

Voraussetzung für die Verwertbarkeit der Ergebnisse der rotatorischen und thermischen Vestibularisprüfungen, die über den Einfluß des Stella- bzw. Miscomycins, des Protothenats und des Kanamycins auf den Vestibularapparat Aufschluß geben sollen, ist zunächst die Ausschaltung objektiver Fehlerquellen: Dosierung der Streptomycin-Präparate und vestibuläre Untersuchungsmethodik schließen eine Reihe Fehlermöglichkeiten ein. Für Vergleichsuntersuchungen muß ein einheitlicher Behandlungsplan eingehalten werden. Denn Zeitpunkt des Auftretens, Art und Schwere der Vestibularis- und Cochlearisstörungen werden durch Dosierung und Anwendungsweise der Streptomycinpräparate entscheidend mitbestimmt. Das Behandlungsschema muß einer möglichst hohen antituberkulösen Wirksamkeit einerseits und einer nur geringen Toxicität gegenüber dem VIII. Gehirnnerven andererseits Rechnung tragen. Es entwickelt sich allmählich aus der klinischen Erfahrung. Das Schema muß gleichzeitig berücksichtigen, daß individuelle Empfindlichkeitsunterschiede gegenüber den Streptomycinen vorhanden sein oder aber während der Behandlung erworben werden können. Änderung der Dosierung, Absetzen des Präparates oder Übergehen auf ein anderes Streptomycin können also notwendig werden. Die Verabreichung zusätzlicher Arzneimittel, die das Allgemeinbefinden des Kranken beeinflussen, eingreifende diagnostische

Zusammensetzung des Protothenats:

40% SMs, 10% SM-Pantothenat;

40% DHSs, 10% DHS-Pantothenat.

(Pantothenat = reines SM- oder DHS-Salz der Pantothensäure).

Miscomycin: SMs + DHSs zu gleichen Teilen (=M.)

Stellamycin: SMs + DHSs zu gleichen Teilen (=St.)

oder therapeutische Maßnahmen müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Die Vestibularisprüfungen sind nach einem bewährten Schema durchzuführen, wenn sie einen vergleichenden Wert besitzen sollen. Sie werden in der Regel vor, während und nach Abschluß der Behandlung vorgenommen.

Die Bewertung des Einzelfalls muß Alter, Allgemeinzustand, Grundleiden, zusätzlich bestehende Erkrankungen und eventuell zu einem früheren Zeitpunkt erfolgte Heilkuren mit Tuberkulostatika berücksichtigen. Außerdem wird das Ergebnis der Vestibularisprüfung durch psychische Faktoren wie z.B. Einsicht und Verständnis für den Krankheitszustand und die notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen beeinflusst. Viele Patienten sind schon nach relativ kurzer Zeit ohne Beschwerden und daher ungeduldig, solange sie das Ende des Klinikaufenthaltes nicht absehen können.

a) Patientengut.

Wir haben die Ergebnisse der experimentellen Vestibularisprüfung bei 190 vergleichbaren Tuberkulose-Patienten (105 Männer, 85 Frauen, überwiegend Patienten der II. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/M., Direktor: Prof. Dr. J. FREY) ausgewertet. Nach Art der verabreichten Medikamente wurden drei Gruppen unterschieden: I. Gruppe: 92 Patienten, die Miscomycin bzw. Stellamycin erhielten; II. Gruppe: 29 Patienten, die Protothenat erhielten; III. Gruppe: 69 Patienten, die Kanamycin erhielten. In diesen Gruppen ist wieder zu unterscheiden zwischen Patienten, die vor Beginn unserer Gleichgewichtsuntersuchungen tuberkulostatisch behandelt worden waren und solchen, die noch keine Streptomycin-Präparate bekommen hatten.

Zu den vorbehandelten Patienten gehören in der Misco-Stellamycin-Gruppe 35, in der Protothenat-Gruppe 9 und in

der Kanamycin-Gruppe 38 Patienten.

Die Vorbehandlung lag zwischen wenigen Monaten bis zu 7 Jahren (3 Fälle 5 - 7 Jahre) bei einer Gesamtdosis von 20 bis 200 g (ein Fall 423 g) Streptomycin-Präparaten zurück.

174 der 190 Patienten waren an einer Lungentuberkulose erkrankt.

Bei einem Teil dieser Patienten bestanden zusätzlich noch andere Organtuberkulosen (Harnorgane, Nebenhoden, Kehlkopf, Tonsillen, Chorioidea, Brustwandweichteile, Hals-, Hilus-, Mesenterial- und Mediastinal-Lymphknoten, Pleuritis und Peritonitis tuberculosa).

Die übrigen 16 Patienten waren ohne Lungenbeteiligung an Lymphknotentuberkulose, Pleuritis und Peritonitis tuberculosa erkrankt. Eine Meningitis tuberculosa findet sich nicht unter diesen Fällen.

Ein Teil der Patienten war außerdem an Altersdiabetes, diabetogener Glomerulosklerose, Apoplexie, Hypertonie, chronischer Hepatitis, Amyloidose der Nieren, Leber und Milz, Bronchialkarzinom, Silikose, Ulcus ventriculi erkrankt.

Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 79 Jahren.

Die Altersverteilung der Patienten war folgende:

zwischen 15 und 30 Jahren	54 Patienten	(22♂ , 32♀)
zwischen 31 und 50 Jahren	84 Patienten	(48♂ , 36♀)
zwischen 51 und 65 Jahren	47 Patienten	(32♂ , 15♀)
älter als 65 Jahre	5 Patienten.	(3♂ , 2♀)

Das Patientengut war also sehr vielgestaltig.

b) Behandlung.

Streptomycin-Behandlungsdauer und Menge der verabreichten Streptomyces-Antibiotika sind in Tab. I zusammengestellt.

Die drei Streptomycine wurden in der Regel wöchentlich dreimal 1,0 g gegeben. Die Dosierung des Kanamycins war in der ersten Woche 1,0 g täglich und ab der zweiten Woche dreimal 1,0 g wöchentlich. Zusätzlich erhielten die Patienten wöchentlich dreimal PAS und täglich im Durchschnitt 400 - 600 mg Neoteben und vorübergehend auch Conteben.

A	Behandlungsdauer in Monaten						mittlere Behandlungsdauer in Monaten
	3	4-6	7-9	10-12	13-18	36	
Zahl der Fälle	29	110	38	6	6	1	5,74

Zahl der Fälle	B	verabreichte Gesamtmedikamentenmengen in g.								verabreichte mittlere Gesamtmedikamentenmenge in g.
		20	30	40	50	60	70	80-100	100-150	
	Miscom.-Gruppe		9	16	19	17	17	14		57,61
	Prototh.- " "		3	7	6	6	5	2		54,85
	Kanamycin-" "	3	7	7	13	16	7	13	3	60,61

Tabelle 1: A.: Behandlungsdauer mit Streptomyces-Antibiotika.
B.: verabreichte Gesamtmedikamentenmengen.

c) Untersuchungsmethoden.

Die Kontrolluntersuchungen der Hör- und Gleichgewichtsfunktion wurden vor, während der Behandlung nach jeweils 10-20 g Misco mycin (Stellamycin) bzw. Protothenat bzw. Kanamycin und nach Beendigung der Tuberkulosetherapie durchgeführt.

Die V e s t i b u l a r i s p r ü f u n g erstreckte sich auf folgende Untersuchungen:

1. Spontaner oder latenter Nystagmus (nach Kopfschütteln unter der FRENZEL'schen Leuchtblille.)

2. R o t a t o r i s c h e Prüfung:

Nach unterschwelligem Andrehen ($0,6^\circ/\text{sec}^2$) und drei Minuten langem Drehen bei konstanter Winkelgeschwindigkeit von $60^\circ/\text{sec}$ wird der elektrisch angetriebene Drehstuhl (Fa. Siemens-Reiniger) abgestoppt. Der postrotatorische Nystagmus wird mit Hilfe der Elektronystagmographie bei geschlossenen Augen registriert. Die Drehprüfung erfolgt nach beiden Richtungen.

3. T h e r m i s c h e Prüfung:

10 ccm Wasser von der Temperatur 17°C bzw. 47°C werden während 10 sec. in den äußeren Gehörgang bei Pessimstellung des horizontalen Bogenganges eingespritzt. 30 Sekunden nach Beendigung der Spülung wird der Kopf 60° nach rückwärts geneigt (Optimumstellung des horizontalen Bogenganges). Der Nystagmus wird mit der genannten Methode registriert.

Zwischen den einzelnen Prüfungen liegt jeweils eine Pause von 20 Minuten.

d) Art der Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Die Auswertung der Nystagmogramme erstreckte sich auf Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus. Die Ergebnisse vor der Behandlung und nach jeweils 10 g Streptomycin wurden nach den drei Meßgrößen getrennt.

S t a t i s t i s c h e Auswertung:

Die S t a n d a r d a b w e i c h u n g gilt als Maß für die S t r e u u n g s b r e i t e, der m i t t l e r e F e h l e r als Maß für die Abweichung des errechneten von dem theoretisch zu erwartenden Mittelwert. Für die G e -

s a m t s t r e u n g s b r e i t e der Einzelwerte um ihren arithmetischen Mittelwert ist das Vielfache der Standardabweichung eingesetzt, wobei selbstverständlich die Absolutwerte der Standardabweichung zur Beurteilung berücksichtigt werden müssen. Um die Werte (Standardabweichung, Gesamtstreuungsbreite, mittlerer Fehler) der einzelnen Messungsreihen miteinander vergleichen zu können, wurden sie als Prozentsatz des zugehörigen arithmetischen Mittels berechnet.

Die quadratische Abweichung läßt die Verteilung der Einzelwerte innerhalb einer Beobachtungsreihe nicht erkennen. Deshalb wurde die H ä u f i g k e i t s v e r t e i l u n g der Einzelwerte in den Untersuchungsreihen noch zusätzlich ermittelt. Für die entsprechenden Kurven sind auf der Abszisse Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus, auf der Ordinate Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl aufgetragen.

Die M i t t e l w e r t s k u r v e n zeigen auf der Abszisse die Menge des Antibiotikums. Auf der Ordinate ist das arithmetische Mittel der jeweiligen Reihe v o r der Behandlung mit 100% angesetzt.

Die Verwertung des sog. W a h r s c h e i n l i c h k e i t s n e t z e s klärt die Frage, inwieweit die Verteilung der Einzelwerte einer Normalverteilung entspricht. Für diese Darstellung sind auf der Abszisse Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus in linearem Maßstab, auf der Ordinate die Prozentwerte der Häufigkeit logarithmisch aufgetragen. Diese Prozentwerte werden fortlaufend addiert und über dem Abszissenwert eingesetzt. Wir sprechen dann von Normalverteilung, wenn die Punkte wenigstens im Mittelbereich durch eine Gerade Verbunden sind. Abweichungen in den äußeren Abschnitten sind ohne große Bedeutung. (Als Beispiel sind die entsprechenden Kurven von Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus der M./St.-Gruppe ohne Vorbehandlung nach rotatorischer Vestibularisreizung vor der Behandlung in Abbildung 1 und 2 wiedergegeben.)

Arithmetisches Mittel, Standardabweichung, mittlerer Fehler und Gesamtstreuungsbreite finden sich für die M./St.-Gruppe der Patienten o h n e Vorbehandlung in den Tabellen 2-7. Für die übrigen Untersuchungsgruppen (M./St.-Gruppe m i t Vorbehandlung, Protothenat, Kanamycin) wurde auf eine tabellarische Zusammenfassung dieser Werte verzichtet, da grundsätzlich keine auffallenden Unterschiede zur M./St.-Gruppe ohne Vorbehandlung bestehen.

Die Kurven, die nicht im Druck erscheinen(Kurven der Häufigkeitsverteilung der M./St.-Gruppe m i t Vorbehandlung, Protothenat-Gruppe, Kanamycin-Gruppen), können im Original der Arbeit in der Universitäts-Hals-, Nasen- und Ohrenklinik Frankfurt/Main(Direktor Prof. Dr. R. MITTERMAIER) eingesehen werden.

2. Ergebnisse der Untersuchungen.

A. MISCOMYCIN/STELLAMYCIN-GRUPPE.

A 1 57 Patienten o h n e Streptomycin-Vorbehandlung.

Die Vestibularisprüfung erfolgte vor und während der Behandlung nach jeweils 20, 30, 40, 50, 60 und 80 g Miscomycin/Stellamycin.

Art und Schwere der Erkrankung bestimmten die Gesamtdosis. Deshalb ist die Zahl der Behandlungsfälle für die einzelnen Dosiswerte unterschiedlich; sie nimmt mit steigender Dosis ab.

Die erste Vestibularisprüfung w ä h r e n d der Behandlung erfolgte meist nach 20 g, da nach unseren Erfahrungen in der Regel Streptomycin bis 20 g ohne labyrinthäre Störungen vertragen wird. Die Ergebnisse nach 10 und 20 g wurden deshalb zusammengefaßt.

a) Vestibuläre Spontanerscheinungen

Ein Spontannystagmus war nur manchmal nachzuweisen.

b) Experimentelle Vestibularisprüfung

Ein vorübergehendes Überwiegen des experimentell ausgelösten Nystagmus nach einer Seite war relativ häufig.

___ D r e h p r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Die Wahrscheinlichkeitsnetz-Darstellung zeigt für Dauer, Zahl und Amplitude des Nystagmus vor der Behandlung annähernd eine Normalverteilung. Die Differenz zwischen ermittelten und theoretischen Werten liegt jeweils innerhalb des Fehlerbereiches (Abb. 1,2).

Nach der H ä u f i g k e i t s v e r t e i l u n g (Abb. 3-5) kommen die Einzelwerte meist dem arithmetischen Mittel nahe. Die Verteilung ist jedoch gering asymmetrisch:

Die Kurven steigen gleichmäßig relativ steil auf den Scheitelpunkt und fallen etwas flacher wieder ab. Diese Vertei-

lungsform gilt besonders für Schlagzahl und Amplitude. Tabellen (2-4) und die Kurven der Häufigkeitsverteilung (Abb. 3-5) ergeben für die S t r e u u n g s b r e i t e: Die Gesamtstreuungsbreite der Nystagmusdauer ist sehr gering, die der Schlagzahl- und Amplitude dagegen größer. In der Häufigkeitsverteilung ist das Flächenintegral der Nystagmusdauer wesentlich kleiner als das der Schlagzahl und Amplitude.

Die Einzelwerte verteilen sich asymmetrisch zu beiden Seiten ihres arithmetischen Mittels:

die Streuung ist oberhalb des arithmetischen Mittels - für die Dauer nur gering, für Schlagzahl und Amplitude deutlich - breiter.

Der Durchschnittswert liegt auf der Seite der flacheren Streuung. Je nach Grad der asymmetrischen Verteilung liegt er dem Dichtemittel verschieden nahe. Die Lage des Maximums der Häufigkeitskurven befindet sich also verschieden weit unterhalb des arithmetischen Mittels.

Die Dauer des vestibulären Erregungsgeschehens ist also eine relativ konstante Größe, während Schlagzahl und Amplitude mehr in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren bestimmt werden. Als Tatsache ist dies bekannt, die Ursache noch nicht geklärt. Die Beurteilung bleibt schwierig, solange auch nach Ausschluß der objektiv faßbaren Fehlerquellen noch eine Reihe nicht übersehbarer Faktoren (z.B. individuelle Ausgangslage) die Größe der Streuung beeinflussen. Die größere Variationsbreite von Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus spiegelt sich auch in dem entsprechenden Wert des mittleren Fehlers (Tab. 1-3).

Die statistischen Werte und Häufigkeitskurven lassen für Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus erkennen, daß

der arithmetische Mittelwert nicht nur eine rechnerische Abstraktion darstellt, sondern jeweils als angenähert charakteristischer Wert gelten kann.

Die rotatorische Reizung erfaßt gleichzeitig die Gleichgewichtsapparate der beiden Seiten. Die seitenverschiedene periphere Erregbarkeit kommt bei Rechts- und bei Linksdrehung annähernd gleichmäßig zur Wirkung. Das Überwiegen des Nystagmus nach einer Richtung ist leicht davon zu trennen. Die Seitenunterschiede bewegen sich innerhalb einer physiologischen Schwankungsbreite.

Das Ergebnis der Vestibularisprüfung v o r der Behandlung wird als Wert zu 100% angesetzt.

Während der Miscomycin/Stellamycinbehandlung:

Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus lassen eine angenäherte Normalverteilung erkennen. Mit zunehmender Dosis und abnehmender Beobachtungszahl werden die Abweichungen zwangsläufig etwas größer, bleiben aber in dem noch physiologischen Fehlerbereich.

Streuungsbreite (Tab. 2-4) und Häufigkeitsverteilung (Abb. 3-5) sind den auf S.30/31 geschilderten Ergebnissen ähnlich. Die Asymmetrie der Verteilung wird ab 30 g M/St. deutlicher. Die Differenz zwischen Mittelwert und Dichtemittel bzw. Abszissenwert für den Gipfel der Häufigkeitsverteilung nimmt in gleicher Weise mehr oder weniger zu.

Besentuale Häufigkeitsverteilung der N y s t a g m u s - d a u e r (Abb. 3) ist wie vor Behandlungsbeginn, abgesehen von geringen noch biologischen Abweichungen. Diese ergibt sich aus der wechselnden Zahl der Einzelbeobachtungen für die verschiedenen Dosen. Der Scheitel liegt - abgesehen von zwei Meßreihen (80 g rechts und 60 g links) von nur ge-

ringer Gesamtbeobachtungszahl (12) - für beide Vestibularapparate bei einer durchschnittlichen Dauer des Nystagmus von 30 Sekunden. Der Ausgangswert (arithmetisches Mittel vor der Behandlung) wird während der Behandlung nicht über-, dagegen geringfügig unterschritten (Abb. 6). Dieser Unterschied zwischen arithmetischem Mittel vor und während der Behandlung mit M./St. ist nicht signifikant. Die durchschnittliche Dauer des vestibulären Erregungsgeschehens hat sich also während der Behandlungszeit nicht entscheidend geändert. Der Vergleich von S c h l a g z a h l und A m p l i t u d e nach ihrer absoluten und prozentualen Verteilung zeigt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszahl folgendes: während der Streptomycin-Verabreichung kommt es zu einer Verschiebung der Häufigkeitsverteilung (Abb. 4 und 5). Von 30 g M./St. aufwärts rückt der Schwerpunkt der Häufigkeit nach geringeren Schlagzahlen. Das Maximum wandert von 40 nach 20 Schlägen/Minute. Auch die Amplitude zeigt entsprechend niedrigere Werte. Die Häufigkeitsverteilung ändert ihr Maximum von 300° vor Behandlungsbeginn und bei 10 - 20 g M./St. nach 150° bei 30 g und mehr M./St. Die Klasseneinteilung für Schlagzahl und Amplitude ist relativ breit gewählt, um ein möglichst übersichtliches Kurvenbild zu erhalten.

Die Amplitudenwerte wurden nach 50-80 g M./St. zusammengefaßt. Das erschien gerechtfertigt, da die Streubreite der Einzelwerte dieser Gruppen innerhalb der physiologischen Grenzen liegt. Dazu kommt die geringere Beobachtungszahl in diesen Gruppen.

Die Mittelwertskurven (Abb. 6) für Schlagzahl und Amplitude fallen beiderseits bei 30 g M./St. von ihrem Ausgangswert deutlich ab. Bis zur endgültigen Gesamtdosis wird der Ausgangswert nicht wieder erreicht.

Die Abweichung unterhalb des Ausgangswertes beträgt für die Schlagzahl maximal 22,05% (re.) bzw. 36,53% (li.), für die Amplitude 15,03% (re.) bzw. 23,63% (li.) des 0-Wertes (arithmetisches Mittel vor der Behandlung).

Es erhebt sich die Frage, ob die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung (entsprechend der Verlauf der Mittelwertskurven) a l l e i n durch die verschiedene Beobachtungszahl in den einzelnen Gruppen (Medikamentenmenge) erklärt werden kann. Andernfalls muß es während der M./St.-Behandlung zu einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Vestibularapparates gekommen sein. Nach den statistischen Regeln (Berechnung des mittleren Fehlers der Mittelwertsdifferenzen) zeigt sich, daß die Differenzen zwischen den Mittelwerten jeweils für Schlagzahl und Amplitude v o r und w ä h r e n d der Behandlung k e i n e echten Unterschiede aufweisen, sondern sich entsprechen. Eine ernstliche Schädigung des Vestibularapparates liegt also nicht vor. Doch lassen die veränderte Häufigkeitsverteilung - beiderseits geringere Schlagzahl- und Amplitudenwerte ab 30 g M./St. aufwärts - und das Absinken der arithmetischen Mittelwerte eine zumindest vorübergehende Empfindlichkeitsänderung des Vestibularapparates gegenüber rotatorischen Reizen vermuten. Eine solche Erregbarkeitsminderung stellt sich also in der Regel nach 30 g ein und bleibt bei Erhöhung der Gesamtdosis gleich.

Im Gegensatz zu Amplitude und Schlagzahl bleibt die Nystagmuskdauer unbeeinflusst (s.S.32/33).

Standardabweichung (als Maß für die Streubreite) und mittlerer Fehler (als Maß für die Bedeutung des arithmetischen Mittels) (Tab. 2 - 4) haben sich nur in biologischen Grenzen verändert. Der verschiedentlich größere Absolutwert ist durch starkes Abweichen jeweils nur eines Einzelwertes schon erklärt.

Seitenunterschiede der Vestibulariserregbarkeit sind nicht signifikant.

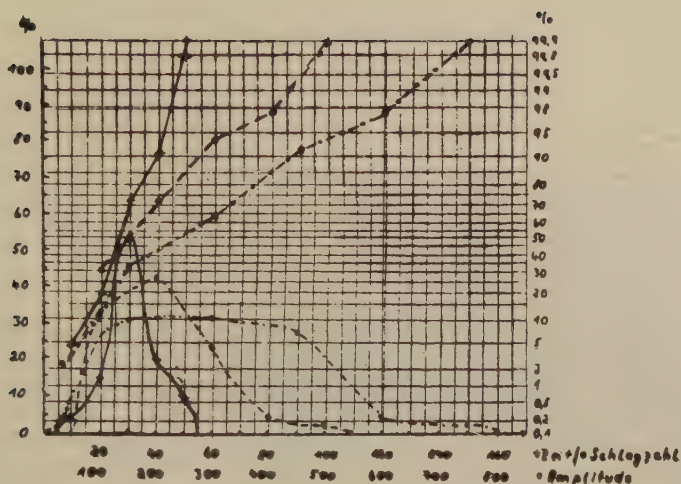


Abb. 1: Miscomycin/Stellamycin-Gruppe ohne Streptomycin-Vorbehandlung; rotatorische Vestibularisprüfung vor der Behandlung; r e c h t s.

Kurven der Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus und die zugehörigen Geraden der Normalverteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz.

Abszisse: Dauer (+) bzw. Schlagzahl (o) bzw. Amplitude (*) des Nystagmus.

Ordinate: a. lineare Einteilung: Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl für die Kurven der Häufigkeitsverteilung.
b. logarithmische Einteilung für die Geraden der Normalverteilung (s. S. 29).

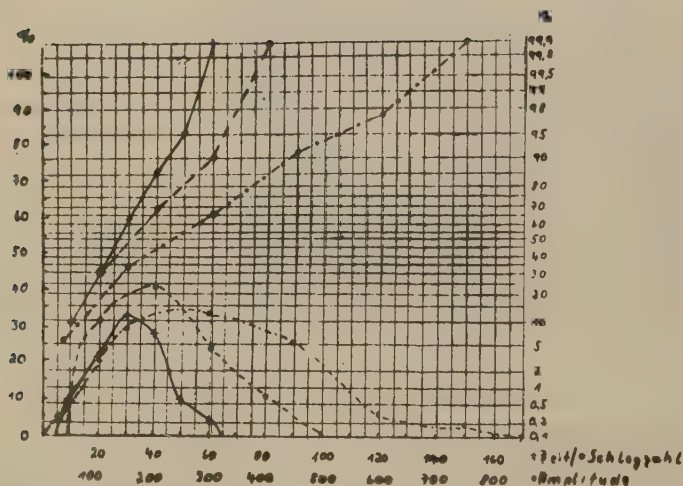


Abb. 2: Miscomycin/Stellamycin-Gruppe ohne Streptomycin-Vorbehandlung; rotatorische Vestibularisprüfung vor der Behandlung; l i n k s.
Erklärung s. Abb. 1.

Abb. 3 - 10: Miscomycin/Stellamycin-Gruppe ohne Streptomycin-Vorbehandlung.

a. Abb. 3 - 5 und Abb. 7 - 9: Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung vor der Behandlung und nach jeweils 10 g M./St.

Abszisse: Nystagmusdauer (sec) bzw. Schlagzahl (S) bzw. Amplitude (A).

Ordinate: Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl.

Koordinate z: Medikamentenmenge in g.

b. Abb. 6 und Abb. 10: Mittelwertskurven der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung.

Abszisse: Medikamentenmenge in g.

Ordinate: Arithmetisches Mittel der Messungsreihen während der Behandlung in Prozent des Ausgangswertes. (Ausgangswert = arithmetisches Mittel der Messungsreihe vor der Behandlung = 100%).

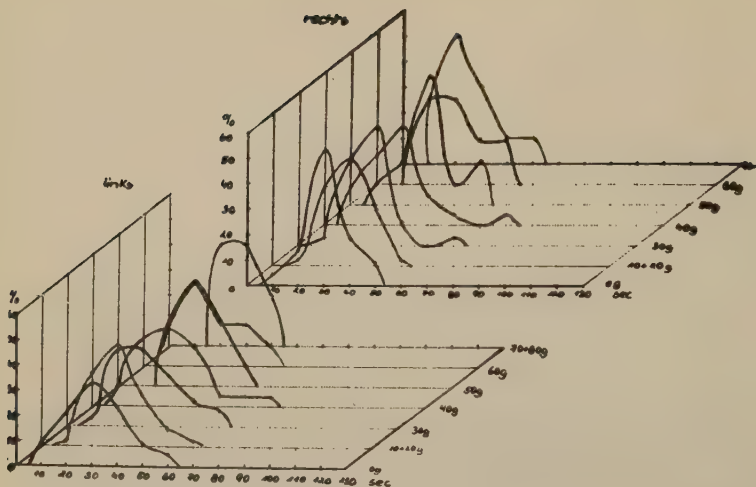


Abb. 3: rotatorische Vestibularisprüfung; Nystagmusdauer.

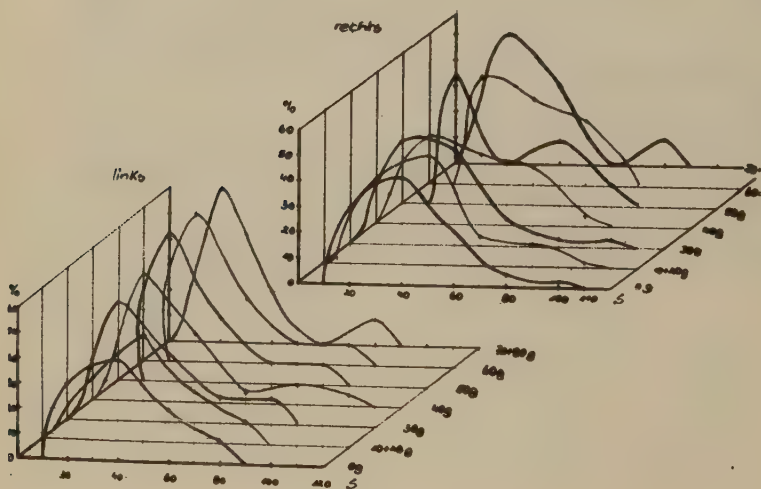


Abb. 4: rotatorische Vestibularisprüfung; Schlagzahl.

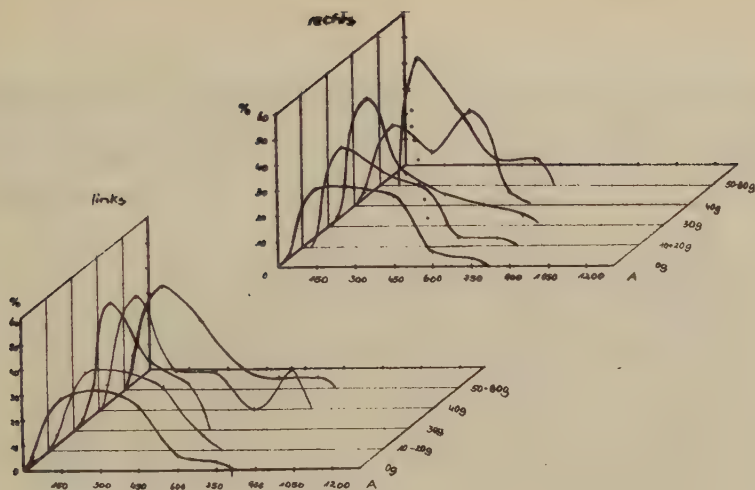


Abb. 5: rotatorische Vestibularisprüfung; Amplitude.

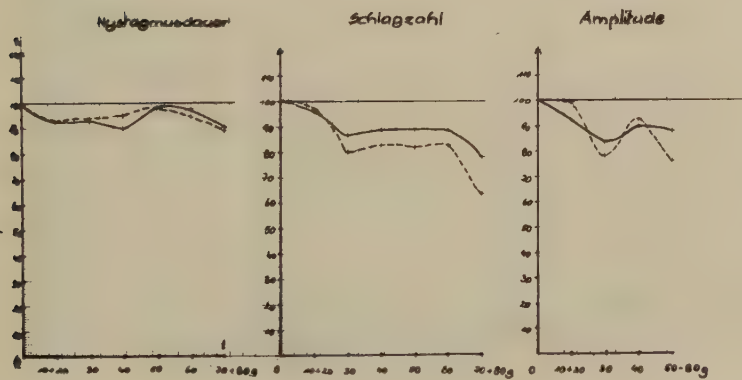


Abb. 6: rotatorische Vestibularisprüfung; Mittelwertskurven.
(—— = rechts; ----- = links.)

A

Verabr. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	Absolut- wert G %-Wert von M	Streuungs- breite in +G, ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in G	Absolut- wert G _m %-Wert von M
0	30,30	8,91 29,41	-2,05 ↔ +2,32	4,37	1,36 4,49
10+20	28,13	8,26 29,36	-1,96 ↔ +2,29	4,25	1,23 4,37
30	28,20	9,82 34,82	-1,45 ↔ +2,93	4,38	1,61 5,71
40	27,30	13,02 47,69	-1,64 ↔ +3,05	4,69	2,56 9,38
50	29,92	11,30 37,76	-1,50 ↔ +1,95	3,45	3,27 10,93
60	29,58	8,09 27,35	-1,18 ↔ +2,40	3,58	2,34 7,92
70+80	27,40	9,91 36,23	-1,15 ↔ +1,97	3,12	3,14 11,46

B

0	32,35	12,01 37,12	-1,69 ↔ +2,55	4,24	1,83 5,66
10+20	30,00	11,87 39,57	-1,01 ↔ +2,44	3,45	2,17 7,23
30	30,53	11,90 38,98	-1,56 ↔ +2,48	4,04	2,18 7,14
40	30,81	12,93 41,97	-1,53 ↔ +3,11	4,64	2,54 8,24
50	31,67	10,04 31,70	-1,56 ↔ +1,63	3,19	2,90 9,16
60	30,58	18,67 61,05	-1,16 ↔ +2,54	3,70	5,39 17,63
70+80	28,80	6,43 21,32	-1,37 ↔ +1,89	3,26	2,03 7,05

Tabelle 2: rotatorische Vestibularisprüfung; Nystagmusdauer
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 A: rechter Vestibularapparat
 B: linker Vestibularapparat
 G: mittlere quadratische Abweichung
 G_m: mittlerer Fehler

	Verschr. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	Absolut- wert G %-Wert von M	Streuungs- breite in +6, ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in G	Absolut- wert G %-Wert von M
A	0	40,28	19,38 48,11	-1,48 ↔ +2,98	4,46	2,94 7,30
	10+20	38,64	20,04 51,86	-1,53 ↔ +3,11	4,64	2,99 7,74
	30	34,97	20,93 59,89	-1,33 ↔ +2,44	3,77	3,88 11,10
	40	35,54	19,81 56,55	-1,54 ↔ +1,94	3,48	3,96 11,14
	50	35,83	18,82 52,53	-1,11 ↔ +1,87	2,98	5,42 15,13
	60	35,67	17,93 50,27	-1,32 ↔ +1,69	3,01	5,17 14,49
	70+80	31,40	22,09 61,39	-1,35 ↔ +2,16	3,51	6,87 20,46
B	0	41,28	17,63 42,71	-1,77 ↔ +2,17	3,94	2,69 6,52
	10+20	39,98	18,66 46,67	-1,71 ↔ +2,47	4,18	2,78 6,95
	30	32,90	18,95 57,59	-1,42 ↔ +2,64	4,06	3,48 10,58
	40	34,15	23,39 68,49	-1,29 ↔ +2,77	4,06	4,59 13,44
	50	33,83	19,43 57,43	-0,97 ↔ +2,58	3,55	5,61 16,58
	60	34,08	17,97 52,76	-1,01 ↔ +2,28	3,29	5,19 15,23
	70+80	26,20	21,44 72,15	-1,04 ↔ +2,33	3,37	6,76 24,36

Tabelle 3: rotatorische Vestibularisprüfung; Schlagzahl des Nystagmus
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

Verabr. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	σ Absolut- wert %-Wert von M	Streuungs- breite in + σ , ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in σ	σ Absolut- wert %-Wert von M
A 0	316,00	159,81 50,57	-1,55 ↔ +2,32	3,87	26,64 8,43
10+20	291,00	146,93 50,49	-1,42 ↔ +2,92	4,34	25,59 8,79
30	268,50	130,53 48,62	-1,51 ↔ +3,08	4,59	26,63 9,92
40	283,68	127,83 45,01	-1,67 ↔ +2,65	4,32	29,33 10,34
50 - 80	278,25	147,01 53,05	-1,21 ↔ +2,28	3,49	33,02 11,87
B 0	308,49	155,30 50,34	-1,72 ↔ +2,74	4,46	26,59 8,66
10+20	303,94	144,60 47,58	-1,65 ↔ +2,14	3,79	25,55 8,41
30	241,13	139,11 57,69	-1,22 ↔ +1,95	3,17	30,31 12,57
40	285,25	230,32 80,71	-1,02 ↔ +2,27	3,29	51,53 14,56
50 - 80	235,64	179,44 76,15	-1,03 ↔ +2,70	3,73	38,26 16,24

Tabelle 4: rotatorische Vestibularisprüfung; Amplitude des Nystagmus
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

Th e r m i s c h e P r ü f u n g

Die thermische Gleichgewichtsprüfung ist aus technischen Gründen bei einer geringeren Zahl von Patienten durchgeführt worden. Gelegentlich mußte nur auf die Feststellung der Gesamtamplitude verzichtet werden. Die Gesamtzahl der Amplitudenwerte ist daher kleiner als die der Dauer und Schlagzahl.

Die Beurteilung ist ganz allgemein wegen der großen Schwankungsbreite der Einzelfaktoren während der thermischen Prüfung schwieriger. Sie besitzt als monoaurale Vestibularisprüfung jedoch gegenüber der Drehprüfung (binaurale Prüfung) den Vorteil, Seitendifferenzen der Erregbarkeit feststellen zu können.

Vor der Behandlung:

Dauer, Schlagzahl und Amplitude zeigen eine angenäherte Normalverteilung. Die Abweichungen liegen im biologischen Fehlerbereich.

Die länger dauernde thermisch ausgelöste Reaktion bestimmt die Größe von Schlagzahl und Gesamtamplitude. Die Einzelwerte streuen allerdings auch über einen weiteren Bereich als bei rotatorischer Vestibularisreizung. Deshalb verlaufen die Kurven der Häufigkeitsverteilung flacher und können mehrere, verschieden hohe Gipfel besitzen (Abb. 7 - 9). Die mittlere quadratische Abweichung als Maß für die Streuung der Einzelwerte um ihr arithmetisches Mittel und die Gesamtstreuungsbreite zeigen entsprechend relativ hohe Werte. (Tab. 5 - 7).

Die Gesamtstreuungsbreite der Nystagmusedauer ist wie bei der Drehprüfung am geringsten. Der arithmetische Mittelwert ist, verglichen mit der rotatorischen Prüfung, besonders für die Schlagzahl und Amplitude (Tab. 5-7, mittlerer Fehler) weniger charakteristisch. Es bestehen keine signifikanten Seitenunterschiede der Erregbarkeit.

Die errechneten Werte der einzelnen Messungsreihen (Nystag-

musdauer, Schlagzahl, Amplitude) vor und während der Behandlung können miteinander verglichen werden.

Während der Behandlung:

Die angenäherte Normalverteilung zeigt mit steigender Dosis zunehmende Abweichungen, die jedoch im Fehlerbereich liegen.

Die Häufigkeitsverteilung für Dauer, Schlagzahl und Amplitude ist bei gleicher Klasseneinteilung wie bei der Drehprüfung nur wenig übersichtlich. Dagegen werden nach Zusammenfassen zweier Klassen die Kurven besonders für die Schlagzahl und Amplitude vergleichbar. Die Klasseneinteilung umfaßt für die Zeit 20, für die Schlagzahl 40 und für die Amplitude 300 Einheiten.

Die Häufigkeitsverteilung für Dauer, Schlagzahl und Amplitude (Abb. 7-9) bleibt vor und während der Behandlung annähernd gleich. Der Häufigkeitsschwerpunkt ist nicht deutlich nach niedrigeren Werten verschoben.

Standardabweichung, Gesamtstreuungsbreite und mittlerer Fehler bewegen sich für die drei Nystagmusqualitäten vor und während der Behandlung in der gleichen Größenordnung, wenn man die physiologischen Schwankungsbreiten und unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszahlen berücksichtigt (Tab. 5-7).

Schwankungen des arithmetischen Mittelwertes (Dauer, Schlagzahl, Amplitude) liegen nach statistischer Berechnung im biologischen Bereich. Die Schlagzahl besitzt nur eine zeitlich begrenzte, aber statistisch gesicherte Abweichung: die mittlere Schlagzahl von 94,93 (rechter Vestibularapparat) fällt nach 40 g M./St. auf 57,40 ab. Diese Abweichung ist signifikant, muß aber nicht überbewertet werden.

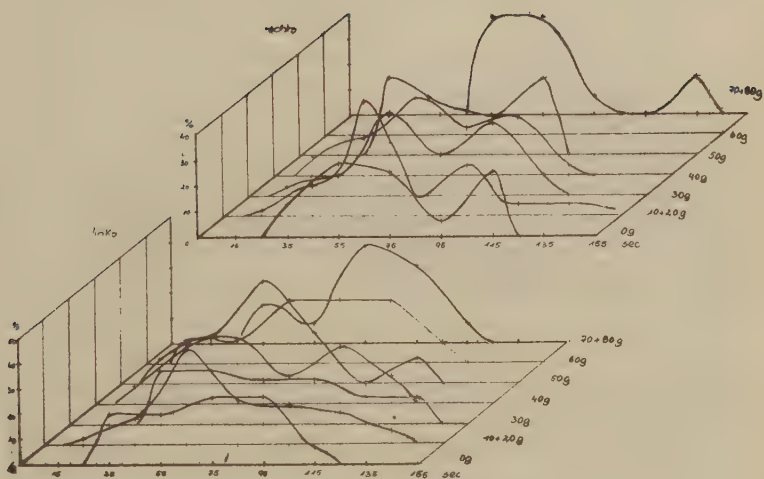


Abb. 7: thermische Vestibularisprüfung; Nystagmusdauer.

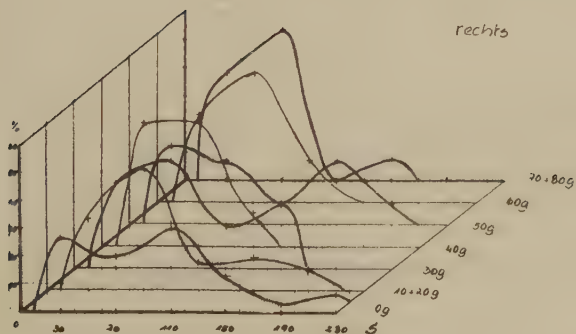


Abb. 8a: thermische Vestibularisprüfung; Schlagzahl.

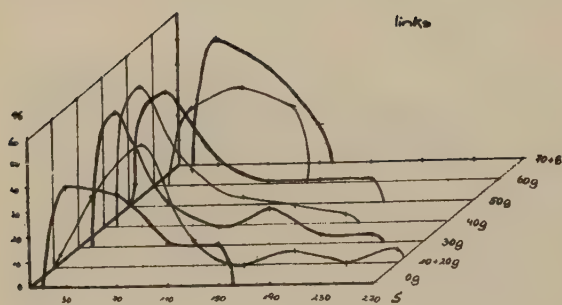


Abb. 8b: thermische Vestibularisprüfung; Schlagzahl.

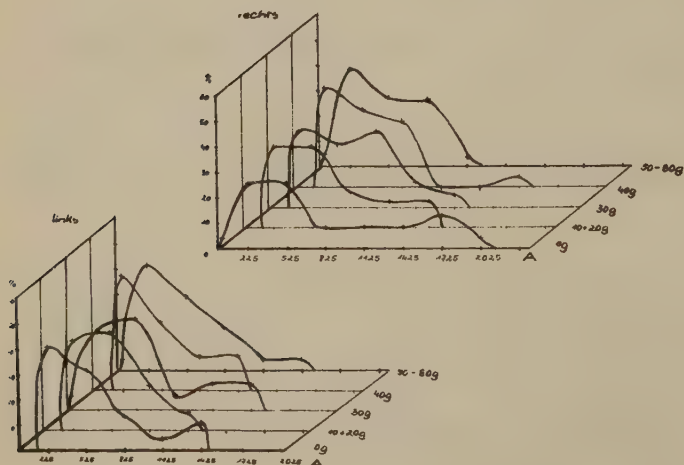


Abb. 9: thermische Vestibularisprüfung; Amplitude.

Die Mittelwertsdifferenz beträgt 37,53, der mittlere Fehler 12,06. Der dreifache Wert des mittleren Fehlers der Mittelwertsdifferenz, der die Grenzen des Biologischen absteckt, ist also geringfügig überschritten.

Die Mittelwertskurven für Dauer, Schlagzahl und Amplitude (Abb. 10) fallen bei 40 g deutlich ab und zeigen erst bei höherer Dosis wieder ansteigende Tendenz. Im Bereich der kleineren Streptomycin-Dosen ist gelegentlich zunächst ein geringes Ansteigen der Kurven über den Ausgangswert zu erkennen. Die Ergebnisse der thermischen Vestibularisprüfung sprechen für eine veränderte (mehr herabgesetzte) Vestibulariserregbarkeit während der Streptomycinbehandlung.

Die Ergebnisse der rotatorischen und thermischen Vestibularisprüfung lassen sich kurz zusammenfassen: Statistisch läßt sich nach der Beurteilung der Mittelwerte - bis auf eine Ausnahme - keine echte Vestibularisschädigung nachweisen. Veränderte Häufigkeitsverteilung (niedrigere Schlagzahl- und Amplitudenwerte bei der Drehprüfung) und das Absinken der Mittelwerte (rotatorische und thermische Vestibularisreizung) während der Behandlung sind aber wahrscheinlich Zeichen geringfügig herabgesetzter Vestibulariserregbarkeit. Diese stellt sich in der Regel nach einer Gesamtdosis von 30 - 40 g ein und bleibt auch bei größeren Dosen meist unverändert bestehen.

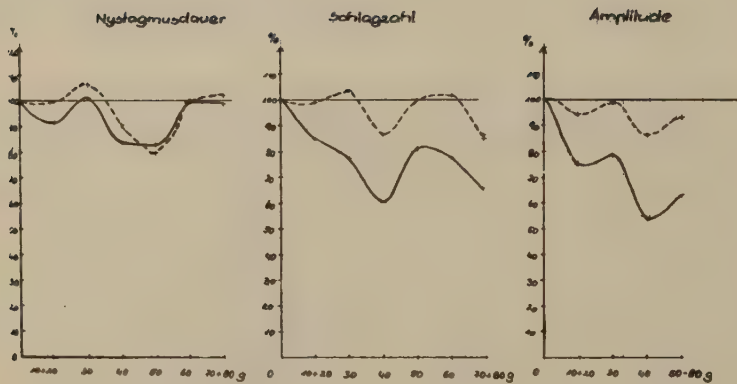


Abb. 10: thermische Vestibularisprüfung; Mittelwertskurven.
(— = rechts; ----- = links.)

A

Verabhr. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	Absolut- wert G %-Wert von M	Streuungs- breite in +G, ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in G	Absolut- wert G %-Wert von M
0	75,90	31,40 41,37	-1,53 ↔ +1,62	3,15	5,64 7,43
10+20	69,65	30,36 43,65	-1,76 ↔ +2,55	4,31	4,80 6,90
30	76,88	26,59 34,59	-2,18 ↔ +1,73	3,91	5,43 7,06
40	63,38	25,35 39,99	-1,91 ↔ +1,92	3,83	4,97 7,84
50	62,89	23,57 37,00	-1,44 ↔ +1,29	2,72	6,53 10,38
60	75,46	27,33 36,22	-1,04 ↔ +2,11	3,15	7,54 9,99
70+80	74,92	17,98 23,99	-1,94 ↔ +2,06	4,00	4,98 6,65

B

0	72,50	25,40 35,03	-1,83 ↔ +1,99	3,82	4,64 6,40
10+20	72,23	27,84 38,54	-1,98 ↔ +1,91	3,89	4,41 6,11
30	76,92	36,11 46,94	-1,41 ↔ +1,86	3,27	6,82 8,87
40	66,26	29,49 44,51	-1,87 ↔ +1,89	3,76	5,67 8,56
50	57,80	26,86 46,47	-1,41 ↔ +2,13	3,54	8,47 14,65
60	72,67	26,65 36,67	-1,86 ↔ +1,51	3,37	7,70 10,96
70+80	74,00	22,48 30,38	-1,51 ↔ +1,82	3,33	6,23 8,42

Tabelle 5: kalorische Vestibularisprüfung; Nystagmusdauer
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

A

Verabr. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	Absolut- wert G %-Wert von M	Streuungs- breite in +G, ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in G	Absolut- wert G %-Wert von M
0	94,93	57,78 60,87	-1,35 ↔ +2,18	3,53	10,54 11,10
10+20	80,56	50,63 62,85	-1,26 ↔ +2,32	3,58	8,10 10,05
30	73,42	37,38 50,91	-1,32 ↔ +1,92	3,24	7,33 9,98
40	57,40	29,31 51,06	-1,48 ↔ +1,97	3,45	5,86 10,21
50	77,07	56,87 73,79	-1,09 ↔ +1,63	2,72	15,75 21,64
60	73,85	35,84 48,53	-1,28 ↔ +2,54	3,82	9,93 13,45
70+80	63,38	28,80 45,44	-1,23 ↔ +2,52	3,75	6,23 9,83

B

0	70,31	44,59 63,42	-1,06 ↔ +1,94	3,00	8,14 11,58
10+20	69,69	46,78 67,13	-1,32 ↔ +3,47	4,79	7,48 10,73
30	72,79	58,88 68,79	-1,05 ↔ +2,82	3,87	11,13 15,29
40	60,96	46,02 75,49	-1,06 ↔ +2,37	3,43	8,85 14,52
50	70,27	62,79 83,26	-1,02 ↔ +2,10	3,12	18,81 26,25
60	71,38	28,25 39,57	-1,61 ↔ +1,44	3,05	7,83 10,97
70+80	60,69	30,12 49,63	-1,27 ↔ +2,07	3,34	8,34 13,74

Tabelle 6: kalorische Vestibularisprüfung; Schlagzahl des Nystagmus
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

A

Verabg. Med.- mengen in g	arithm. Mittel- wert M	Absolut- wert G-Wert von M	Streuungs- breite in +G, ausge- hend von M	Gesamt- streuungs- breite in G	Absolut- wert G-Wert von M
0	803,74	574,08 23,91	-1,25 ↔ +2,11	3,26	187,87 11,38
10+20	602,89	394,88 20,41	-1,22 ↔ +2,22	3,44	24,65 12,38
30	632,85	342,83 24,17	-1,38 ↔ +1,11	3,69	26,69 12,12
40	431,37	268,88 16,49	-1,31 ↔ +1,41	2,80	5,33 13,32
50 - 80	506,38	302,73 19,70	-1,49 ↔ +1,19	3,27	59,28 11,71

B

0	539,18	387,57 11,37	-1,67 ↔ +2,39	4,06	82,64 15,33
10+20	509,43	211,14 6,89	-1,37 ↔ +2,38	4,75	58,64 11,51
30	530,89	411,51 10,51	-1,13 ↔ +1,04	3,17	24,38 17,78
40	465,41	279,79 17,08	-1,11 ↔ +2,15	3,26	24,51 16,01
50 - 80	502,58	328,71 18,40	-1,75 ↔ +2,18	4,03	67,08 14,35

Tabelle 7: kalorische Vestibularistruktion; Amplitude des Nystagmus
 Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 ohne Streptomycin-Vorbehandlung
 Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

A 2. 35 Patienten, mit verschiedenen Streptomycinen
(Miscomycin, Streptomycinsulfat, Protothenat, Kanamycin)
vorbehandelt.

Die meisten Patienten erhielten während mehrerer Monate bis zu zwei Jahren vor unserer ersten Vestibularisprüfung Streptomycin (meist SM/DHS-Mischpräparate). In einigen Fällen war vorübergehend, in einigen Fällen ausschließlich SMS gegeben worden. Die verabreichten Gesamtdosen lagen zwischen 20 und 90 g; ein Patient war zuvor mit 40 g Protothenat behandelt worden. Vereinzelt lag die Vorbehandlung bis zu 4 Jahren, in einem Fall bei einer Gesamtdosis von 104 g SMS 7 Jahre zurück. Ein Patient litt an einseitiger Harnleiter- und Nieren-Tbc., ein anderer an diabetogener Glomerulosklerose. Die Erregbarkeit des Vestibularapparates war bei diesen beiden im Bereich des Durchschnittes. Das Gleiche gilt für drei weitere Patienten, die sich in einem sehr schlechten Ernährungszustand befanden.

Die geringe Zahl der Gesamtbeobachtungen läßt individuelle Unterschiede in der statistischen Berechnung verstärkt zum Ausdruck kommen.

a. Vestibuläre Spontanerscheinungen

Ein Spontannystagmus war selten.

b. Experimentelle Vestibularisprüfung

Ein vorübergehendes Seitenüberwiegen des Nystagmus fand sich häufiger.

___ D r e h p r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Dauer, Schlagzahl und Amplitude zeigen eine angenäherte Normalverteilung. Hinsichtlich Häufigkeitsverteilung und Streuungsbreite gilt im wesentlichen das für die nicht vorbehandelte St./M.-Gruppe Gesagte (s. S. 30/31). Der größere Wert der Standardabweichung ist durch die geringere Beobachtungszahl bedingt.

Die Standardabweichung beträgt für die Nystagmusdauer 43,08% (re.) und 34,42% (li.), für die Schlagzahl 54,70% (re.) und 61,78% (li.), für die Amplitude 58,10% (re.) und 64,89% (li.) des zugehörigen Mittelwertes.

Standardabweichung und Gesamtstreuungsbreite lassen gleichermaßen erkennen, daß die Nystagmusdauer am geringsten, Schlagzahl und Amplitude dagegen stärker variieren. Für die mittleren Fehler gelten die Ausführungen von S. 32. Unterschiede zwischen rechts und links liegen noch im Bereich des Biologischen. Sie sind nach den Regeln der Statistik nicht sachlich bedingt.

Während der Behandlung:

Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus zeigen in der Regel wieder eine angenäherte Normalverteilung. Die Häufigkeitsverteilung (Abb. 11 - 13) ist nicht auffällig verändert. Der Umfang der Gesamtstreuungsbreite, die Standardabweichung und der mittlere Fehler entsprechen den Verhältnissen vor der Behandlung. (s. auch S.30-32).

Die durchschnittliche N y s t a g m u s d a u e r (Mittelwertskurven Abb. 14) ist während der Behandlung im wesentlichen unverändert geblieben.

Die Abweichung von der mittleren Nystagmusdauer vor der Behandlung beträgt maximal nur 5,46% (re.) bzw. 12,35% (li.) des Ausgangswertes nach unterhalb und 14,38% (re.) bzw. 12,28% (li.) nach oberhalb.

S c h l a g z a h l und A m p l i t u d e lassen eine Tendenz zu verminderter Vestibulariserregbarkeit erkennen (Abb. 14).

Die Schlagzahl l i n k s verringert sich bis zu 30 g M./St. um 22,72%. Diese Abweichung bleibt bis 60 g bestehen. Erst nach insgesamt 80 g steigt die Kurve gering bis über den Ausgangswert. Die r e c h t sseitige Mittelwertskurve schwankt zwischen ab- und zunehmenden Werten von -10,06 bis +12,21%. Die Kurven der mittleren Amplitude fallen ebenfalls bis zu 30 g M./St. um 40,27% (re.) bzw. 58,50% (li.) ab, um dann nur gering wieder anzusteigen.

Da nach den statistischen Regeln keine echten Mittelwertsdifferenzen nachweisbar sind, können diese Veränderungen nicht als ernste Störung der Vestibularisfunktion bezeichnet werden. Ebensowenig sind die Seitendifferenzen signifikant.

Abb. 11 - 17: Miscomycin/Stellamycin-Gruppe mit Streptomycin-Vorbehandlung.

a. Abb. 11 - 13 und Abb. 15 - 16: Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung vor der Behandlung und nach jeweils 10 g M./St.

Abszisse: Nystagmusdauer (sec) bzw. Schlagzahl (S) bzw. Amplitude (A).

Ordinate: Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl.
Koordinate Σ Medikamentenmenge in g.

b. Abb. 14 und Abb. 17: Mittelwertskurven der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung.

Abszisse: Medikamentenmenge in g.

Ordinate: Arithmetisches Mittel der Messungsreihen während der Behandlung in Prozent des Ausgangswertes. (Ausgangswert = arithmetisches Mittel der Messungsreihe vor der Behandlung = 100%).

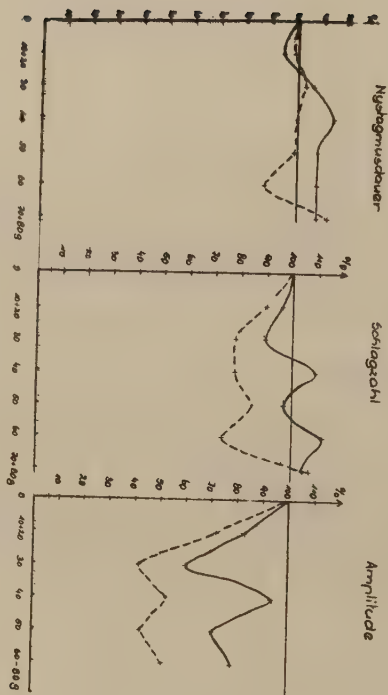


Abb. 14: rotatorische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts; - - - - = links.)

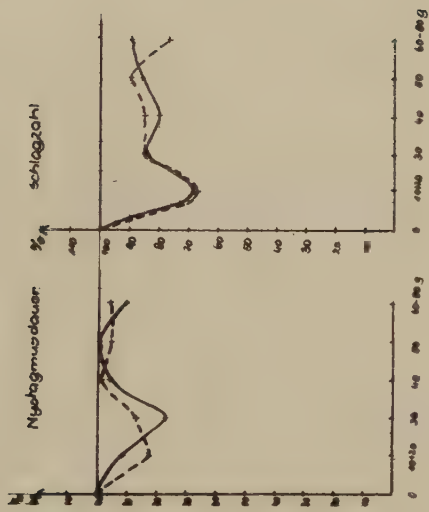


Abb. 17: thermische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts: ----- = links.)

Th e r m i s c h e P r ü f u n g

Die quantitative Auswertung umfaßt nur Dauer und Schlagzahl des Nystagmus.

Vor der Behandlung:

Die Verteilung der Werte von Dauer und Schlagzahl ist, verglichen mit den rotatorischen Prüfungsergebnissen, breiter. Die Durchschnittswerte liegen entsprechend höher. Standardabweichung, Gesamtstreuungsbreite und mittlerer Fehler der Nystagmusdauer liegen in der Größenordnung der rotatorischen Untersuchungsergebnisse; die Werte für die Schlagzahl sind etwas höher. Seitenunterschiede sind statistisch wiederum nicht nachweisbar.

Während der Behandlung:

Nystagmusdauer und Schlagzahl zeigen eine Normalverteilung mit Abweichungen nur im Fehlerbereich. Die Kurven der Häufigkeitsverteilung (Abb. 15, 16) verlaufen selbst bei Zusammenfassung der Meßwerte in relativ breite Klassen - für die Dauer 20, für die Schlagzahl 40 Einheiten (= doppelt so groß wie bei rotatorischer Vestibularisprüfung) unregelmäßig. Während der Behandlung tritt jedoch kaum eine deutliche Veränderung auf. Standardabweichung, Gesamtstreuungsbreite und mittlerer Fehler bleiben ebenfalls in den Grenzen des biologischen Bereiches unverändert.

Nach dem Verlauf der Mittelwertskurven (Abb. 17) nimmt die Empfindlichkeit gegenüber thermischen Reizen gering ab, ohne sich während der Behandlung wieder ganz zu erholen.

Die Mittelwertskurven für Nystagmusdauer und Schlagzahl fallen nach 20 - 30 g M./St. um 22,72% (re.) und 17,25% (li.) bzw. um 32,05% (re.) und 33,09% (li.) des Nullwertes ab. Mit steigender Gesamtdosis erreicht die Nystagmusdauer ihren Ausgangswert wieder. Die Schlagzahl bleibt weiter unter dem Ausgangswert.

Die Untersuchungsergebnisse der rotatorischen und thermisch Vestibularisprüfung (vorbehandelte Gruppe) kann man so zusammenfassen: Nach 20 - 30 g Streptomycin treten Schwankung im wesentlichen eine Herabsetzung der Vestibulariserregbarkeit auf, die während der Behandlung bestehen bleiben.

C. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Vestibularisprüfungen der Patienten ohne und mit Streptomycin-Vorbehandlung.

Die Ergebnisse der rotatorischen und thermischen Vestibularisprüfung der beiden Patientengruppen unterscheiden sich nur unwesentlich. Die Mittelwertsdifferenzen innerhalb jeder Gruppe (bis auf eine Ausnahme in der Gruppe ohne Vorbehandlung) für Nystagmusdauer bzw. Schlagzahl bzw. Amplitude sind nach den statistischen Regeln nicht sachlich bedingt. Dieses gilt auch für einen Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Patienten m i t u n d o h n e Vorbehandlung. Veränderte Häufigkeitsverteilung und Absinken der Mittelwerte der MeBreihen als Zeichen veränderter, meist herabgesetzter vestibulärer Erregbarkeit lassen sich wahrscheinlich als Folge medikamentöser Beeinträchtigung des Vestibularapparates deuten. Zeitpunkt und Größe dieser geringgradigen Erregbarkeitsminderung während der Behandlung zeigen keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Eine früher durchgeführte Streptomycin-Behandlung war in unseren Fällen im Durchschnitt ohne Einfluß auf das Ergebnis der Vestibularisprüfungen.

B. PROTOTHENAT - GRUPPE

Von den insgesamt 29 Patienten erhielten 9 bereits vor der ersten Vestibularisprüfung ein Streptomycin-Präparat.

In zwei Fällen lag die Vorbehandlung mehrere Monate, einmal mit 200 g Streptomycin fünf Jahre zurück. Die übrigen Patienten waren unmittelbar vorher mit 20 - 70 g Streptomycin, (Miscomycin, Protothenat oder Kanamycin) behandelt worden.

Da die Erregbarkeitsprüfungen der 9 vorbehandelten Patienten keine besonderen Unterschiede gegenüber den Patienten

ohne Vorbehandlung zeigten, wurden die Untersuchungsergebnisse beider Patientengruppen zusammengefaßt.

26 der 29 Patienten waren an einer Lungen-Tuberkulose erkrankt; daneben bestand in einigen Fällen eine Kehlkopf- oder Lymphknotentuberkulose. In drei Fällen lag eine Nierentuberkulose, aber ohne Funktionseinschränkung bzw. eine rechtsseitige Nephroureterektomie und eine Blasen-tuberkulose bzw. eine abdominale Lymphknoten-Tuberkulose und eine chronisch rezidivierende Otitis media vor.

Die Vestibularisprüfung wurde bei 0, 20, 30, 40, 50, 70 g Protothenat durchgeführt.

a) Vestibuläre Spontanerscheinungen

In drei Fällen bestand zu Beginn ein Spontannystagmus, der während der Protothenatbehandlung nur noch vorübergehend nachweisbar war. Zweimal trat ein kurzdauernder Spontannystagmus während der Behandlung auf.

b. Experimentelle Vestibularisprüfung

----- Drehprüfung

Vor der Behandlung

Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus lassen wiederum eine Normalverteilung mit Abweichungen innerhalb des Fehlerbereiches erkennen. Die Kurven der Häufigkeitsverteilung (Abb. 18 - 20) sind mit einem steileren aufsteigenden Schenkel asymmetrisch. Die Gesamtstreuungsbreite der Nystag-

musdauer ist geringer als die der Schlagzahl und Amplitude (vgl. S. 31). Die Verteilung um den arithmetischen Mittelwert ist asymmetrisch mit breiterer Streuung oberhalb des arithmetischen Mittels. (Schlagzahl und Amplitude mehr Nystagmus-Dauer). Die arithmetischen Mittel liegen mehr dem Bereich der breiteren Streuung und weichen je nach der asymmetrischen Verteilung der Einzelwerte vom Dichtemittel ab. Das arithmetische Mittel stellt eine charakteristische Größe dar, deren Seitenunterschiede innerhalb der Physiologischen liegen. Die Nystagmusdauer ist wieder mehr eine konstante Größe im Gegensatz zur Schlagzahl und Amplitude. (Siehe auch Ausführungen S. 30-32).

Während der Behandlung:

Bei angenäherter Normalverteilung für Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus hat sich die Häufigkeitsverteilung nicht auffällig geändert (Abb. 18 - 20).

Standardabweichung, Streuungsbreite und mittlerer Fehler blieben in ihrer Größenordnung gleich.

Die Mittelwerte der Nystagmusdauer (Abb. 21) kommen zunächst bei 20 g Protothenat bis zu 7,62% (re.) bzw. 14,03% (li.) unter den Ausgangswert. Sie überschreiten ihn bei 40 g um 20,22% (re.) bzw. 8,83% (li.). Diese Veränderungen können wir als Zeichen einer geringen Erregbarkeitsschwankung der Vestibularapparate auffassen. Nach den Gesetzen der Statistik können sie allerdings noch nicht als signifikant gelten. Seitendifferenzen sind nicht nachweisbar.

Schlagzahl- und Amplituden-Mittelwerte werden während der Behandlung kleiner (Abb. 21).

Die Mittelwerte der Schlagzahl fallen um 23,71% bis 55,83% (re.) bzw. 27,76% bis 48,71% (li.), die der Amplitude um 26,71% bis 36,02% (re.) bzw. 23,10% bis 25,31% (li.) des Nullwertes ab, ohne den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Diese Beeinflussung von Schlagzahl und Amplitude, beginnend nach etwa 20 g Protothenat, deuten wir wiederum als Minderung der vestibulären Erregbarkeit, obwohl auch hier die Regeln der Statistik *k e i n e* Signifikanz zugibt. Es kommt darin zum Ausdruck, daß eine schwere Vestibularisschädigung *n i c h t* eingetreten ist.

Abb. 18 - 25: Protothenat-Gruppe.

a. Abb. 18 - 20 und Abb. 22 - 24: Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung vor der Behandlung und nach jeweils 10 g Protothenat.

Abszisse: Nystagmusdauer (sec) bzw. Schlagzahl (S) bzw. Amplitude (A).

Ordinate: Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl.

Koordinate z: Medikamentenmenge in g.

Abb. 21 und Abb. 25: Mittelwertskurven der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung.

Abszisse: Medikamentenmenge in g.

Ordinate: Arithmetisches Mittel der Messungsreihen während der Behandlung in Prozent des Ausgangswertes. (Ausgangswert = arithmetisches Mittel der Messungsreihe vor der Behandlung = 100 %.)

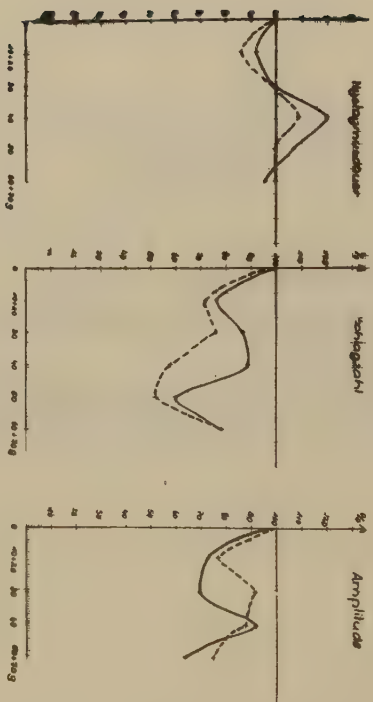


Abb. 21: Rotatorische Vestibularisprüfung;
 Mittelwertskurven
 (———— = rechts; - - - - - = links.)

Th e r m i s c h e P r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Die Häufigkeitsverteilung umfaßt einen breiteren Bereich, verglichen mit der rotatorischen Prüfung. Die Durchschnittswerte, Standardabweichung, mittlerer Fehler der Dauer, Schlagzahl und Amplitude liegen entsprechend hoch. Hinsichtlich Gesamtstreuungsbreite für Nystagmusedauer, Schlagzahl und Amplitude s.S.43/44. Seitenunterschiede der Erregbarkeit bestehen nicht.

Während der Behandlung:

Verteilungsform und Gesamtstreuungsbreite der Dauer-, Schlagzahl- und Amplitudenwerte entsprechen den Ergeonissen vor Behandlungsbeginn (s.auch Abb. 22 - 24).

Die Klasseneinteilung für die Häufigkeitsverteilung ist doppelt so breit wie für die Untersuchungsergebnisse der rotatorischen Vestibularisprüfung gewählt. Sie umfaßt für die Zeit 20, für die Schlagzahl 40, für die Amplitude 300 Einheiten.

Eine Beeinflussung der Erregbarkeit ist nicht sicher nachzuweisen. Die Mittelwerte schwanken um ihren Ausgangswert (Abb. 25).

Die maximale Abweichung vom Mittelwert beträgt nach o b e r h a l b für die Nystagmusedauer 19,14% (re.) bzw. 12,63% (li.), die Schlagzahl 3,49% (re.) bzw. 15,66% (li.), die Amplitude 4,49% (re.), nach u n t e r h a l b für die Nystagmusedauer 1,52% (re.) bzw. 9,87% (li.), die Schlagzahl 17,78% (re.) bzw. 23,13% (li.) und die Amplitude 29,81% (re.) bzw. 44,60% (li.).

Die Abweichungen sind nicht signifikant für eine Schädigung der Gleichgewichtsapparate.

Zusammenfassung der Ergebnisse der rotatorischen und thermischen Vestibularisprüfung in der Protothenatgruppe:

S t a t i s t i s c h nachweisbare Schädigungen der Vestibularapparate sind nicht aufgetreten. Erregbarkeitsstei-

gerung und häufiger Herabsetzung der Empfindlichkeit der Vestibularapparate gegenüber rotatorischen und thermischen Reizen während der Protothenat-Verabreichung überschreiten die Grenzen des biologischen Schwankungsbereiches nicht. Die auftretenden Erregbarkeitsschwankungen müssen jedoch an eine zumindest geringe Beeinflussung der Vestibularisfunktion denken lassen.

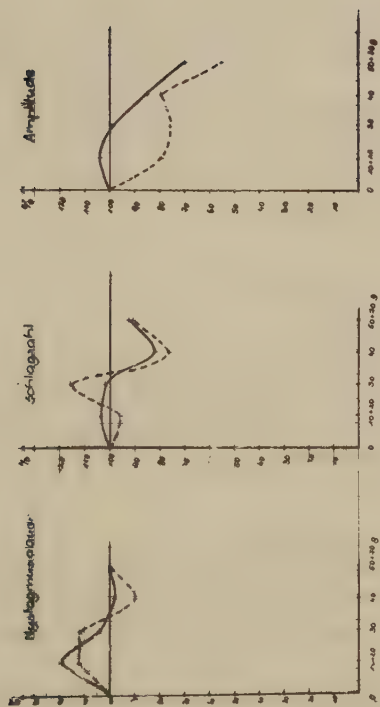


Abb. 25: thermische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts; ---- = links.)

C. KANAMYCIN-GRUPPE

C 1. Untersuchungen an 31 Patienten ohne Vorbehandlung:

Die Untersuchung erfolgte in der oben beschriebenen Weise (s.S.28/29) vor der Behandlung und nach einer Dosis von 30 und 60 g Kanamycin.

a. Vestibuläre Spontanerscheinungen

Spontannystagmus war nicht nachweisbar.

b. Experimentelle Vestibularisprüfung

Vereinzelte bestand bei der experimentellen Erregbarkeitsprüfung vorübergehend ein Überwiegen des nach einer Seite gerichteten Nystagmus.

--- D r e h p r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Dauer, Schlagzahl und Amplitude zeigen im wesentlichen Werte, die denen der M./St.- und Protothenat-Gruppe ähnlich sind (s.S.30-32). Die Häufigkeitsverteilung ist in den Abb. 26 - 28 dargestellt.

Während der Behandlung:

Die Mittelwerte (Abb. 29) der Dauer und Amplitude des Nystagmus für beide Vestibularapparate und der Schlagzahl für die rechte Seite verringern sich stetig bis zu 60 g Kanamycin.

Die Abweichung vom Ausgangswert beträgt für die Nystagmusdauer maximal 31,33% (re.) bzw. 11,41% (li.), die Amplitude 34,35% (re.) bzw. 33,54% (li.) und die Schlagzahl des rechten Vestibularapparates 32,24%. Die Mittelwertskurve der Schlagzahl für die linke Seite steigt bis zu 10,73% des Ausgangswertes an.

Eine entsprechende prozentuale Verschiebung in der Häufigkeitsverteilung nach niedrigeren Werten kommt bei der gewählten Gliederung der Zeit-, Schlagzahl- und Amplitudenwerte nicht zum Ausdruck. Die Betrachtung der Einzelergebnisse läßt jedoch den Schluß zu, daß in der Mehrzahl der Fälle während der Kanamycinbehandlung besonders die Schlagzahl und Amplitude geringer werden. Statistisch lassen sich die Mittelwertsdifferenzen nicht als signifikant bezeichnen. Die Kanamycinbehandlung führte demnach nur zu einer geringen Empfindlichkeitsminderung der Vestibularapparate gegenüber rotatorischen Reizen.

Abb. 26 - 33: Kanamycin-Gruppe ohne Streptomycin-Vorbehandlung.

a. Abb. 26-28 und Abb. 30-32: Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung vor der Behandlung und nach jeweils 30g Kanamycin.

Abszisse: Nystagmusdauer (sec) bzw. Schlagzahl (S) bzw. Amplitude (A).

Koordinate z: Medikamentenmenge in g.

b. Abb. 29 und Abb. 33: Mittelwertskurven der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung.

Abszisse: Medikamentenmenge in g.

Ordinate: Arithmetisches Mittel der Messungsreihen während der Behandlung in Prozent des Ausgangswertes. (Ausgangswert = arithmetisches Mittel der Messungsreihe vor der Behandlung = 100%.)

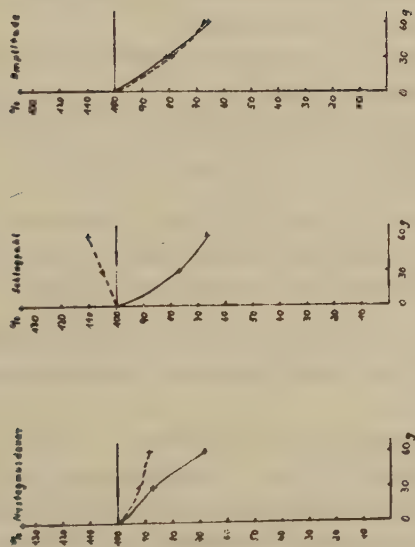


Abb. 29: rotatorische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts; ----- = links.)

T h e r m i s c h e P r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Grundsätzlich bestehen die gleichen Verhältnisse wie bei der Miscomycin/Stellamycin-Gruppe o h n e Vorbehandlung (s.S.35).

Während der Behandlung:

Normalverteilung, Häufigkeitsverteilung (Abb. 30-32), Standardabweichung und mittlerer Fehler zeigen - unter Berücksichtigung der wechselnden Beobachtungszahlen und der biologischen Schwankung - keine verwertbaren Unterschiede gegenüber den Ergebnissen vor der Behandlung.

Die Mittelwerte der Dauer und Schlagzahl fallen nur gering, die der Amplitude stärker ab (Abb. 33).

Diese Abweichung beträgt für die Nystagmusedauer nach 60 g Kanamycin 7,30% (re.) bzw. 6,33% (li.), die Schlagzahl 10,68% (re.) bzw. 21,47% (li.), die Amplitude nach 30 g Kanamycin 23,33% (re.) bzw. 34,81% (li.).

Die Mittelwerte lassen keine signifikanten Änderungen der Dauer, Schlagzahl und Amplitude beiderseits erkennen. Seitendifferenzen der Erregbarkeit der Vestibularapparate fehlen.

Die thermische Prüfung ergibt während der Kanamycinbehandlung keinen sicheren Anhalt für eine Vestibularisschädigung.

Zusammenfassend (rotatorische und thermische Prüfung) zeigt sich: Bei den 31 Patienten o h n e Vorbehandlung hat das Kanamycin zu keiner statistisch gesicherten Vestibularisschädigung geführt. Die Einzelbeobachtung der Untersuchungsergebnisse läßt jedoch eine geringe Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber rotatorischen und thermischen Reizen während der Kanamycin-Verabreichung wenigstens vorübergehend vermuten.

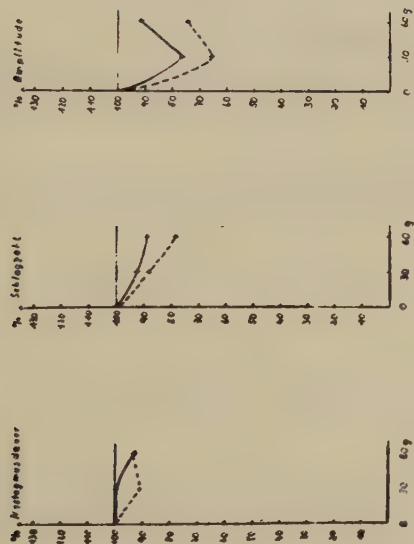


Abb. 33: thermische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts; - - - - = links.)

C 2. 38 Patienten der Kanamycingruppe mit Vorbehandlung.

Die Vorbehandlung mit verschiedenen Streptomycin-Präparaten lag bis zu 4 Jahren zurück. Meist handelte es sich um eine Dosis von 20 - 120 g, in drei Fällen von 120 g bis 180 g; ein Patient hatte während dreier Jahre bereits 423 g Streptomycin (verschiedene Präparate) vor der Vestibularisprüfung erhalten.

Tuberkulose der Harnorgane mit Nephroureterektomie oder Amyloidnephrose und Amyloidose der Leber und Milz, ebenso schlechter Allgemeinzustand hatten keinen Einfluß auf die Erregbarkeit der Vestibularapparate.

Die Vestibularisprüfung erfolgte vor Behandlungsbeginn und nach Kanamycindosen von 20, 30, 40, 60 und 90 g.

a) Vestibuläre Spontanerscheinungen

In einem Fall entwickelte sich erst während der Kanamycinbehandlung ein vorübergehender Spontannystagmus.

b) Experimentelle Vestibularisprüfung

Sehr häufig bestand während der Behandlung ein Nystagmusüberwiegen nach einer Seite.

--- Drehprüfung

Vor der Behandlung:

Unterschiede gegenüber der Gruppe C 1 bestehen nicht.

Während der Behandlung:

Normal- und Häufigkeitsverteilung (Abb. 34 - 36), Standardabweichung und mittlerer Fehler sind unverändert geblieben. Die Mittelwertskurven für Dauer und Schlagzahl des Nystagmus verlaufen nur sehr wenig, für die Amplitude mehr unterhalb des Ausgangswertes (Abb. 37).

Die maximale Abweichung liegt allgemein bei der Dosis von 90 g Kanamycin und beträgt für die Dauer -10,37% (re.) bzw. -15,35% (li.), für die Schlagzahl -29,79% (re.) bzw. -27,05% (li.) und für die Amplitude -46,11% (re.) bzw. -48,36% (li.).

Die Mittelwertsänderungen einer Seite fallen ebenso wie die Seitenunterschiede noch in den Bereich der biologischen Schwankungsbreite.

Abb. 34 - 41: Kanamycin-Gruppe mit Streptomycin-Vorbehandlung.

a. Abb. 34 - 36 und Abb. 38 - 40: Häufigkeitsverteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung vor der Behandlung und nach jeweils 10 g Kanamycin.

Abszisse: Nystagmusdauer (sec) bzw. Schlagzahl (S) bzw. Amplitude (A).

Ordinate: Häufigkeit in Prozent der Gesamtbeobachtungszahl.

Koordinate z: Medikamentenmenge in g.

b. Abb. 37 und Abb. 41: Mittelwertskurven der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer bzw. thermischer Vestibularisprüfung.

Abszisse: Medikamentenmenge in g.

Ordinate: Arithmetisches Mittel der Messungsreihen während der Behandlung in Prozent des Ausgangswertes. (Ausgangswert = arithmetisches Mittel der Messungsreihe vor der Behandlung = 100 %.)

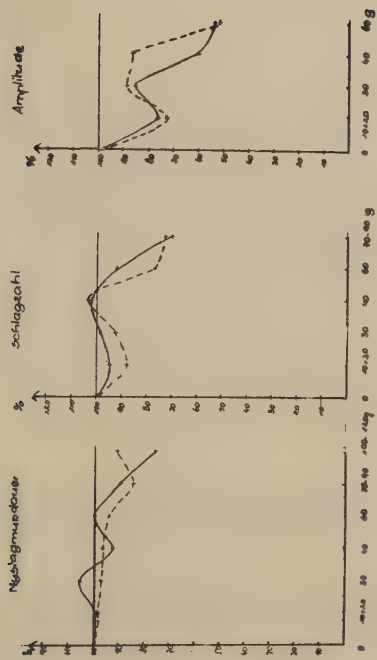


Abb. 37: rotatorische Vestibularisprüfung;
Mittelwertskurven
(—— = rechts; ----- = links.)

Th e r m i s c h e P r ü f u n g

Vor der Behandlung:

Im wesentlichen treffen die Ausführungen zur Miscomycin/
Stellamycin-Gruppe zu (s.S.35).

Während der Behandlung:

Normal- und Häufigkeitsverteilung (Abb. 38 - 40), Standardabweichung und mittlerer Fehler lassen keine verwertbaren Unterschiede vor und während der Kanamycinbehandlung erkennen (s. auch S. 36).

Die Mittelwertskurven (Abb. 41) der Dauer und Amplitude beiderseits und auch der Schlagzahl linksseitig fallen unter den Ausgangswert ab, ohne ihn wieder zu erreichen.

Die Abweichungen betragen für die Nystagmusdauer bis zu 23,46% (re.) bzw. 25,95% (li.), die Amplitude bis zu 48,33% (re.) bzw. 60,98% (li.) und die Schlagzahl links bis zu 46,35% des zugehörigen Nullwertes.

Der Verlauf der Schlagzahl-Mittelwertskurve der rechten Seite schwankt zwischen +16,62% und -31,58% des Nullwertes.

Statistisch sind weder die Mittelwertsdifferenzen einer Seite noch Seitenunterschiede signifikant. Die Empfindlichkeit der Vestibularapparate gegenüber thermischen Reizen nimmt wohl geringfügig ab.

c. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Vestibularisprüfungen der Patienten ohne und mit Streptomycin-Vorbehandlung.

Die Beurteilung der Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus nach rotatorischer und thermischer Reizung der Vestibularapparate führt in C 1 und C 2 zu dem gleichen Ergebnis. Die vestibuläre Erregbarkeit nimmt in gleichem Maße gering ab. (Häufigkeitsverteilung, Mittelwerte). Statistisch sind ernste Vestibularisschädigungen nicht nachzuweisen. Eine frühere Streptomycinbehandlung (einschließlich Kanamycin)

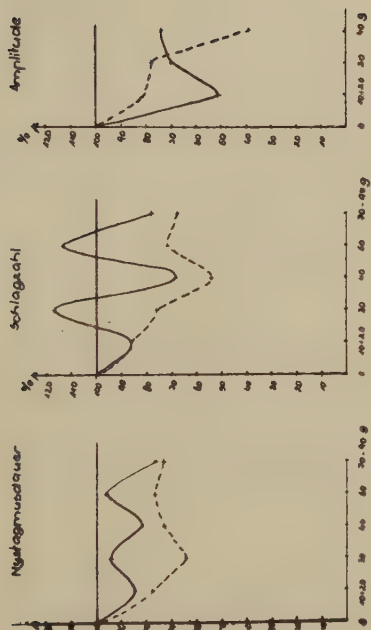


Abb. 41: thermische Vestibularisprüfung;
 Mittelwertskurven
 (— = rechts; ---- = links.)

ist ohne nachweisbaren Einfluß auf die Vestibularisfunktion geblieben. Eine Empfindlichkeitsänderung gegenüber Kanamycin ist durch eine Vorbehandlung ebenfalls nicht eingetreten.

IV. Diskussion

Die rotatorische und thermische Vestibularisprüfung bei den Patienten, die wegen Tuberkulose mit Miscomycin/Stellamycin, Protothenat oder Kanamycin behandelt wurden, soll über Zeitpunkt des Auftretens und Grad der Schädigung im Bereich des VIII. Hirnnerven Aufschluß geben.

Nach den ersten Berichten über die toxischen Streptomycin-nebenwirkungen auf den VIII. Hirnnerven, die von HINSHAW und FELDMAN (1944) und BROWN und HINSHAW (1946) stammen, hat es an Versuchen nicht gefehlt, die Verträglichkeit dieser Antibiotika zu steigern. Die Bemühungen um eine Toxizitätsminderung sind aber - wahrscheinlich infolge der Unkenntnis des Mechanismus der Streptomycinschädigung - noch nicht von sicherem Erfolg gewesen. Deshalb gelten weiter die ersten Erfahrungen in der Streptomycin-Therapie, daß die Ototoxizität der Streptomycine eine vorsichtige individuelle Dosierung erforderlich macht. Mit dieser Forderung nach einer vorsichtigen und individuellen Dosierung sind zwei wesentliche Momente zusammengeschlossen: 1. die Tuberkulose muß mit optimalen Streptomycindosen behandelt werden. 2. die Funktionsprüfung des Cochlear- und Vestibularapparates soll rechtzeitig die Patienten aussondern, bei denen die Dosis verändert oder sogar die Streptomycine abgesetzt werden müssen, um eine Schädigung dieser Sinnesorgane zu vermeiden

Einige Streptomyces-Antibiotika - Dihydrostreptomycin, Neomycin, Viomycin - werden im allgemeinen nicht mehr verwandt, da sie auf den VIII. Hirnnerven, Niere und Leber in besonderem Maße toxisch wirken. Die Gefährlichkeit dieser Streptomycine erlaubt ihre Anwendung nur noch in den Ausnahmefällen, in denen z.B. die Erregerresistenz gegenüber den anderen Antibiotika keine andere Wahl läßt. In der Klinik haben sich bis heute im wesentlichen SMS-DHS-Mischpräparate, SM- bzw. DHS-Pantothensäureverbindungen und Kanamycin durchge-

setzt. Sie sind relativ gut verträglich und zeigen einen günstigen therapeutischen Effekt. Die Gefahr einer Schädigung des VIII. Hirnnerven ist damit aber noch nicht gebannt. Die regelmäßigen Kontrollen der Hör- und Gleichgewichtsfunktionen müssen weiterhin durchgeführt werden, um den Patienten vor tiefgreifenden Schädigungen dieser Sinnesorgane zu bewahren.

Die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß es zweckmäßig ist, die durchschnittliche Dosierung bei wöchentlich dreimal 1,0 g Streptomycin zu halten. Im Einzelfall wird man jedoch variieren müssen, in dem z.B. noch höher dosiert oder das Streptomycin-Präparat abgesetzt oder auf ein anderes Präparat übergegangen wird. Die Untersuchungen unserer Klinik (es handelt sich im allgemeinen um Patienten der II. Medizinischen Universitätsklinik, Frankfurt a.M., Direktor Prof. Dr. J. FREY) zeigen, wie wesentlich eine vorsichtige individuelle Dosierung ist, die selbstverständlich in erster Linie den Grundsätzen der Tuberkulose-therapie Rechnung trägt.

Die Kontrolle des Hörvermögens (Audiometrie) wird an anderer Stelle gesondert besprochen. Es kann aber soviel gesagt werden, daß sich die Hörschwellenwerte nur in wenigen Fällen und dann auch nur geringfügig verschoben haben. Die Prüfung der Erregbarkeit der Vestibularapparate ließ erkennen, daß sich hier die Nebenwirkung der Streptomycine auf den VIII. Hirnnerven oft frühzeitig anzeigt.

Das Ergebnis der experimentellen Vestibularisreizung wurde mit Hilfe der Elektronystagmographie nach Dauer, Schlagzahl und Amplitude des Nystagmus bewertet. Die Meßwerte konnten so vor und während der Behandlung nach jeweils 10 g Stellamycin/Miscomycin oder Protothenat oder Kanamycin genau festgestellt und nach den statistischen Regeln (Mittelwert, Standardabweichung, mittlerer Fehler und Häufigkeitsverteilung) ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Berechnungen ließen sich nach den einzelnen Medikamentengruppen vergleichend beurteilen, da Unterschiede in der Struktur der Beob-

achtungsreihen weitgehend ausgeschaltet waren (z.B. Dosierung, Applikationsweise, Methode der Hör- und Gleichgewichtsprüfung).

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß weder M./St. noch Protothenat noch Kanamycin im Durchschnitt eine signifikante, schwerwiegende Schädigung der Vestibularapparate bewirken. Die geringen Erregbarkeitsschwankungen der Vestibularapparate im Verlaufe der Behandlung - die Untererregbarkeit überwiegt gegenüber der Uebererregbarkeit - sind sehr wahrscheinlich der Ausdruck einer M./St.- bzw. Protothenat- bzw. Kanamycin-bedingten Störung. Sie sind aber nach Größe der Empfindlichkeitsänderung im allgemeinen doch zu geringfügig, um für den Kliniker alarmierend sein zu müssen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Medikamenten hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Vestibularapparat ist nicht zu erkennen. Während der Verabreichung der ersten 10 - 20 g Streptomycin treten nach unseren Erfahrungen im allgemeinen keine Störungen der normalen Vestibularisfunktion auf. Eine Änderung der vestibulären Erregbarkeit gegenüber rotatorischen und thermischen Reizen haben wir in den meisten Fällen erst nach einer Gesamtdosis von ca. 30 - 40 g M./St., Protothenat, Kanamycin sicher beobachtet. Die Beeinflussung der Vestibularisfunktion bleibt meist während der Dauer der Behandlung bestehen, ohne noch weiter fortzuschreiten. Bei Patienten, die früher schon einmal mit Streptomycin-Präparaten behandelt worden waren, haben wir auch keinen Hinweis erhalten können, daß eine bleibende Veränderung der Vestibularisfunktion durch eine Streptomycinbehandlung hervorgerufen worden ist. Die geringfügigen Erregbarkeitsänderungen zeigen also in der Regel eine Tendenz der Erholung. Ebenso wenig hat eine Streptomycin-Vorbehandlung die Empfindlichkeit des Vestibularapparates gegenüber St./M., Protothenat oder Kanamycin hinsichtlich Schwere und Zeitpunkt des Auftretens der Vestibularisstörungen verändert.

Schwankungen der vestibulären Erregbarkeit bedeuten noch keine Gefährdung des Gleichgewichtsapparates. Sie zeigen gegebenenfalls nur an, daß eine Einwirkung auf die Tätigkeit des Gleichgewichtsapparates stattfindet. Es interessiert natürlich die Frage, wie lange dieser Zustand bestehen bleibt und ob er reversibel ist. Eine solche Frage ist nicht einheitlich zu beantworten. Meist verschwinden die geringen Erregbarkeitsänderungen schon relativ bald. Manchmal dauert es nach dem Streptomycinbehandlungsende noch längere Zeit bis zur völligen Erholung. In den Fällen, in denen es während der Streptomycinbehandlung zu einer plötzlichen Hörminderung und Herabsetzung der vestibulären Erregbarkeit kommt, muß man an eine individuelle Überempfindlichkeit gegenüber dem Streptomycin denken. Eine solche Überempfindlichkeit, die sich bereits nach wenigen Injektionen von Streptomycin in der Form von Labyrinthstörungen bemerkbar machte, haben wir in wenigen Fällen gesehen. Dabei handelte es sich auch einmal um Mutter und Sohn, so daß wir eine familiär fixierte Streptomycinüberempfindlichkeit in Erwägung gezogen haben.

Die Beurteilung der Vestibulariserregbarkeit nach den Durchschnittswerten von Dauer, Schlagzahl und Amplitude des rotatorisch und thermisch ausgelösten Nystagmus läßt allerdings einzelne schwerere Vestibularisschädigungen, gleichgültig zu welchem Zeitpunkt der Behandlung sie auftreten, unberücksichtigt. Unter den Patienten, die wir aus der II. Medizinischen Universitätsklinik, Frankfurt a.M., (Direktor Hof.Dr.J.FREY) vor Beginn, während und nach der Streptomycinbehandlung zugeschickt bekamen, waren nur selten schwerwiegende Schädigungen des Vestibularapparates zu beobachten. Es gelang, durch laufende Kontrolluntersuchungen der Vestibularisfunktion, - nicht nur in den regelmäßigen Zeitabständen, sondern auch sofort bei spürbaren Verschlechterun-

gen des subjektiven Befindens der Patienten (Übelkeit, Schwindel, Ohrensausen) - auch solche Einzelfälle noch relativ frühzeitig zu erkennen. Eine Änderung des Therapieplanes verhinderte dann eine weiter fortschreitende vestibularisschädigung. Ohne die bekannten subjektiven Symptome wird eine beginnende Vestibularisschädigung nur dann frühzeitig erfasst, wenn die Zeitabstände zwischen den einzelnen Hör- und Gleichgewichtsprüfungen nicht zu groß sind. Wir haben nach jeweils 10 g Streptomycinpräparat untersucht. Zur gleichen Zeit und häufig noch öfter wurde das Gehör audiometrisch kontrolliert.

Stellamycin/Miscomycin, Protothenat und Kanamycin wirken sich nach unseren Untersuchungsergebnissen auf den Gleichgewichtsapparat in annähernd gleicher Weise aus. Die Durchschnittswerte unserer Untersuchungsergebnisse lassen den Schluß zu, daß besondere schädigende Eigenschaften dieser drei Medikamente auf das Ausmaß einer Erregbarkeitsänderung der Vestibularapparate keinen Einfluß nehmen. Es ist allerdings möglich, daß eine Reihe von negativ wirksamen Faktoren noch nicht bekannt sind. Dagegen darf als sicher gelten, daß die Dosierung und damit die Höhe des Streptomycin-Blutspiegels, dessen zeitliches Verhalten und der Zustand der Nierentätigkeit besondere Bedeutung besitzen.

Es ist wahrscheinlich der inzwischen gewonnenen Erfahrung in der Dosierung des Streptomycins zuzuschreiben, daß in den letzten Jahren die Zahl und Schwere der Vestibularis- und Cochlearisschädigungen bedeutend abgenommen hat. Man muß allerdings einschränkend sagen, daß auch eine vorsichtige Dosierung selbst mit den sogenannten toxicitätsgeminderten Streptomycinverbindungen nicht unbedingt ohne schädigende Folge bleibt. In einzelnen Fällen ist versucht worden, die

schädigende Wirkung der Streptomycine durch medikamentöse Prophylaxe - u.a. Vitamin C und Cysteamin - gering zu halten. Ein zuverlässiges Schutzmittel zur völligen Verhütung toxischer Streptomycinschäden steht jedoch bisher nicht zur Verfügung. Es bleibt als Mittel zur Vermeidung von Labyrinthschädigungen nur die regelmäßige Kontrolluntersuchung des Hör- und Gleichgewichtsapparates. Sie steht an erster Stelle der therapeutisch vorbeugenden Maßnahmen.

V. Zusammenfassung

In Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a.M. (Direktor Prof.Dr.J.FREY) haben wir bei den Tuberkulosepatienten, die mit Streptomycin-Präparaten oder Kanamycin behandelt wurden, in regelmäßigen Zeitabständen vor, während und zum Abschluß der Behandlung neben der Hörfunktion auch die Erregbarkeit der peripheren Gleichgewichtsapparate überprüft. Die Untersuchungen umfassen das Krankengut unserer Poliklinik im Verlaufe von drei Jahren.

In der Literaturübersicht werden die wichtigsten Arbeiten aus der Vielzahl von Veröffentlichungen über Schädigungen des VIII. Hirnnerven, die als Folge der antituberkulösen Streptomycin-Behandlung aufzufassen sind, berücksichtigt. Die Methoden und die Ergebnisse der rotatorischen und thermischen Vestibularisprüfung, die bei 190 Patienten gewonnen wurden, werden analysiert und beschrieben.

92 Patienten wurden mit einem Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischpräparat (Miscomycin bzw. Stellamycin), 29 Patienten mit Protothenat und 69 Patienten mit Kanamycin behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 6 Monate und die mittlere Gesamtdosis ca. 58 g für Miscomycin/Stellamycin, 55 g für Protothenat und 60 g für Kanamycin (s. Tab. 1 S. 27). Von Miscomycin, Stellamycin und Protothenat wurde in der Regel wöchentlich dreimal 1,0 g, von Kanamycin während der ersten Woche täglich 1,0 g und ab der zweiten Woche dreimal wöchentlich 1,0 g verabreicht.

Nach den Mittelwerten der experimentell ausgelösten vestibulären Reaktion zu urteilen, traten in keiner der drei Gruppen schwerere Vestibularisschädigungen auf. In den Einzelfällen waren aber Erregbarkeitsschwankungen nicht selten. Meist handelte es sich um eine geringe Herabsetzung

der Erregbarkeit. Grad und Zeitpunkt solcher Erregbarkeitsänderung ließen keine signifikanten Unterschiede zwischen Miscomycin/Stellamycin, Protothenat bzw. Kanamycin erkennen, gleichgültig, ob früher schon eine Streptomycinbehandlung erfolgt war oder nicht. Die in Tabellen und Kurven wiedergegebenen Durchschnittswerte können Einzelfälle mit schwerer Vestibularisschädigung verbergen. Eine summarische Darstellung der Untersuchungsergebnisse kann so dem Kliniker vortäuschen, die Streptomycine seien ohne schädliche Auswirkung auf den Vestibularapparat. Da diese Feststellung nicht für den Einzelfall gültig ist, sollte der Kliniker auch bei großer Erfahrung in der Streptomycin-Dosierung nicht auf die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Hör- und Gleichgewichtsfunktion während und nach Abschluß der antibiotischen Tuberkulosebehandlung verzichten. Nur so wird er seine Patienten vor tiefgreifenden Schädigungen der Labyrinthfunktionen bewahren.

VI. Literatur

- VAN ACKEREN, G. (1956): Klin. Erfahrungen mit hochdosierter SM-Therapie (Didrothenat. etc.).
Medizin. 25, 928.
- BARTZ, Q.R., FINLAY, A.C., WERNER (1951): Viomycin, new antibiotic active against Myobacteria.
Amer.Rev.Tuberc. 63, 1
Viomycin, new tuberculostatic antibiotic.
Amer.Rev.Tuberc. 63, 4.
- BENITZ, Ch. (1956): Otolg. Unters. an Tuberkulosekranken vor; während u. nach d.Behandlung mit Thenaten.
Vortrag, Tag.Dtsch.Ges.HNO-Arzte, Bad Harzburg.
- BERG, K. (1949): The toxic effect of streptomycin on the vestibular and cochlear apparatus.
Ann.-Oto.-Rhino.-Laryng. 58, 448.
- BIGNALL, I.R., CROFTON, J.W., THOMAS, J.A.B. (1951): Effect of Streptomycin on Vestibular Function.
Brit.med.J.I, 4706: 554-559.
- BLOHMKE, A. (1950): Über Schädigungen des 8. Hirnnerven bei Streptomycinbehandlung.
Z.Oto.-Rhino.-Laryng., 29, 121.
- BOXER, G.E., JELINEK, V.C. (1948): Streptomycin in blood, chemical determinations after single and repeated intramuscular injections.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 92, 226.
- BRIGHAM, S., NIELSEN, J.K. (1958): Die Wirkung des Calcium-pantothenats auf die akute u. chronische Toxizität von SM u.DSM bei Mäusen.
Antibiotics and Chemoth., Wash. 8, 122.
- BROWN, H. and HINSHAW H.C. (1946): Toxic reaction of streptomycin on the eighth nerve apparatus.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 21, 347.
- CACCIVILLANI, B., CANOVA, F. (1950): Azione tromboplastica della streptomicina nell'uomo (Thromboplastic action of streptomycin in man).
Clini. Nuova (Roma) 11, 551.
- CAPELLA, G. (1956): Acción tóxica de la streptomycina sobre el VIII par (Toxic action of streptomycin on the 8th cranial nerves).
Acta otorhinlar. iberoam. 7 97.
- CARR, D.T., BROWN, H.A., HODGSON, C.H., HEILMAN, F.R. (1950): Neurotoxic reactions of dihydro-streptomycin.
J.A.M.A. 143: 1223.
- CARR, D.T., BROWN, H.A., PFUETZE, M. (1950): Occurence of deafness in neomycin therapy.
J.A.M.A. 144, 65.

- CAUSSÉ, R. (1949): Action toxique vestibulaire et cochléaire de la streptomycin au point de vue expérimental.
Ann. oto.-laryngol. 66, 518.
- CAUSSÉ, R., VALENCIEN, B. (1949): Expérience sur l'action toxique vestibulaire de la SM.
Bull. Acad. Nation. Méd. 133, 446.
- CAWTHORNE, T., RANGER, D. (1957): Toxic effect of SM upon balance and hearing.
Brit. med. J. 1444.
- CÉLICE, J., AUBRY, M., PLAS, F., DUCHESNAY, G. (1956): Die Bedeutung von DSM-Pantothenat zur Vermeidung toxischer Schäden bei hochdosierter Tuberkulosetherapie.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris (Sér. 4) 72 7/8, 237.
- CERVANTES, J. (1955): Bul. espan. Otol. etc. 8 2:25 (STRÜMPPEL, P., Zur Ototoxizität des Streptomycins, Dtsch. Gesundheitswesen, 14, 622, 1955).
- CHILD, K.J., DAVIES, B., SHARPE, H.M., TOMICH, E.G. (1956/57): Toxicologic studies on the sulfates and pantothenates of Streptomycin and Dihydrostreptomycin.
Antibiotics Annual., 1956/57, 574.
- CHRISTENSEN, E., HERTZ, H., RISKAER, N., VRAA JENSEN, G. (1950): Experiment on the neurotoxic effect of streptomycin.
Acta Pharmacol. et Toxicol., Copenhagen 6, 201.
- CLINE, HOUSEWORTH, PITTS (1959): Ototoxicity from Intermittent Streptomycinsulfat Therapy of Pulmonary Tuberculosis.
Arch. of Otolaryng. 59, 100.
- COHEN, S.S., JOHNSEN, L., LICHTENSTEIN, M., LYNCH, W.J. (1956): A comparative study of SM and DSM in pulm. tuberculosis.
Amer. Rev. tuberc. 68, 2: 229.
- O'CONNOR, J.B., CHRISTIE, F.J., HOWLETT, K.S. (1951): Neurotoxicity of Dihydrostreptomycin-Effects of longer term-therapy.
Amer. Rev. Tuberc. 63, 3, 312.
- COURVOISIER, S., LEAU, O. (1956): Study of the onset of deafness in rats, treated with SM, DSM and Neomycin.
Antibiot. and Chemoth. 6, Nr. 6, 412.

- DAS NEVES ALMEIDA, F., DAS NEVES ALMEIDA, J.M. (1955):
Vorläufige Mitteilung über die therapeutische
Aktivität von Streptomycin-Pantothenat bei
Patienten mit klinisch nachgewiesener Resi-
stenz gegenüber Streptomycin.
o Medico 6, 223:1329.
- Vorläufige Mitteilungen über ein neues
SM-Salz (Streptomycin-Pantothenat).
o Medico 6, 219:1131.
- DR. DÉROT (1956): Didrothenat bei Nierenerkrankungen.
Bull. Mém., Soc. Méd. Hôp. Paris (Sér. 4)
72, 7/8, 236.
- DICKISON, H.L., TISCH, E.D. (1958): Ein vorläufiger Bericht
über die Pharmakologie von Kanamycin.
Transact. 17th conference Chemother.
Tuberc. p. 391. Washington 3. Febr. 1958.
- DIX, M.R., HALLPIKE, S., HARRISON, M.S. (1949): Some observa-
tions upon otological effects of streptomycin
intoxication.
Brain 72, 241.
- DON, C., GREGORY, J. (1952): Toxicity of the Dihydrostrepto-
mycin-Sulfate for the Auditory nerve.
Lancet, 262, 6698, 72.
- DONOMAE, I., (1958): Treatment of pulmonary tuberculosis
with Kanamycin.
New York Academy of Sciences; New York 10.-
11. Juli 1958.
- DUCROT, R., LEAU, O., COSAR, C. (1956): Protective Action of
Pantothenic Acid against toxic Effects of SM
and DSM.
Antibiot. and Chemoth. 6, Nr. 6, 406.
- DUNCAN, G., GLANCY, C.T., WOLGAMOT, J., BEIDLEMAN, B (1951):
Neomycin results of clinical use in 10 cases.
J.A. .A. 145, 75.
- DYLONG, O.K. (1957): Intravenöse Anwendung von Didrothenat
in der Kombinationsbehandlung der Lungentbc.
Tbc.arzt 11, 9:559.
- ESCHER, F., RUPP, F. (1953): Die Schutzfunktion des Vitamin
A bei Streptomycin-Intoxikation.
Acta otolar. 43, 311.
- FALKENFLETH, G. (1952): Hørekomplikationer ved dihydrostrep-
tomyacinbehandling.
Nord. med. 48:1014.
- FARRINGTON, R.F., HULL-SMITH, H., BUNN, P.A., Mc.DERMOTT, W.
(1947): Streptomycin-toxicity.
J.amer.med.Assoc. 134, 679.

- FERLINZ, R., HUEMER, G. (1960): Vergl. klin. Untersuchungen zur Frage der Statoakustikustoxizität von SM-DSM-Gemischen mit und ohne Zusatz von Pantothensäure. Tuberkulosearzt, 14. Jg., Heft 1.
- FOWLER, E.P., FEIND, C.R. (1949): Toxicity of streptomycin for the auditory and vestibular mechanism. Acta otolar. 78, 193.
- FREERKSEN, E., WOLTER, H. (1953): Verminderte Giftigkeit des Streptomycins in Anwesenheit von Isonikotinsäurehydrazid. Naturwiss. 40, 364.
- DE GENNES, J.L., LAROCHE, Cl., DELTOUR, G. (1956): Die Wirkung des Cystamins bei verschiedenen allergischen Affektionen. Sém. Hôp. Paris 32, Nr. 56.
- GLOGOWSKI, G. (1955): Die Auswirkung der Toxizitätsminderung von DSM auf die Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose. Die Medizinische 33/34, 1121.
- GLORIG, A. (1951): The effect of dihydrostreptomycin-hydrochloride and -sulfate on auditory mechanism. Ann. Otol.-Rhinol.-Laryng. 60, 327.
- GLORIG, A., FOWLER, E.P. (1947): Tests for labyrinth function following streptomycin treatment. Ann. Otol.-Rhinol.-Laryng. 2, 56, 379.
- VAN GOIDSENHOVEN, F., STEVENS, R. (1951): Gravité et importance des troubles auditifs dans les cures prolongées à la DSM. Schweiz.med.Wschr. 80. Jg., Nr. 38, 1021.
- GRAF, K. (1948): Die Schädigungen des Vestibularis und Cochlearis. Pract. oto.-rhino.-laryng. 10, 527.
- GRAF, K. (1949): Streptomycindosierung und neurotoxische Nebenwirkungen. Schweiz.med.Wschr. 79.Jg., Nr. 35, 793.
- HAMBERGER, S.A., HYDÉN, H., KOCH, H. (1949): Streptomycin bei der Menièr'schen Krankheit. Arch. HNO, Bd. 155, 667.
- HAWKINS, J.E., FROST, J.O., DALY, J.F. (1958/59): The ototoxicity of kanamycin in man. Antibiot. Ann. 1958/59, 700.
- HAWKINS, J.E., LURIE, M.H. (1954): The ototoxicity of streptomycin. Ann. otol. (St. Louis) 61, 789.

- HAWKINS, J.E., LURIE, M.H. (1953): The ototoxicity of DSM and Neomycin in cats.
Ann. Otol. Rhino.-Laryng. 62, 1128.
- HAWKINS, J.E., WOLCOTT, H., O'SHANNY, W. (1956/57): Ototoxic Effects of SM- and DSM- Pantothenates in the Cat.
Antibiot. Annual 1956/57, 554.
- HEBRAUD, Y., BERTRAC, M., MAUFOY, P. (1953): Auszug: intra-venöse SM-Infusionen, Ergebnis von 100 Kuren und 5000 Infusionen.
Presse méd. 61, 1269.
- HECK, W.E., LYNCH, W.J., GRAVES, H.L. (1953): Verminderte Neurotoxizität bei der Behandlung der Tbc. durch kombinierte Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Therapie.
Acta otolar., (Stockholm) 43, 416.
- HEILMEYER (1954): Antibiotika-Fibel.
- HEIN, J. (1956): Zur Frage der Toxizitätsminderung bei der SM-Behandlung.
Wiener Klin.Wschr. 68, 9, 164.
- HEWITT, E., GLORIG, A., FINEGOLD, A. (1957/58): Die Wirkung von DSMs und DSMp auf den N.cochlearis.
Antibiot. Ann. 1957/58, 609.
- HINSHAW, H.C., FELDMAN, W.H. (1945): Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis.
Proc. Staff. Meet., Clinic 20, 313.
- HINSHAW, H.C., HECK, E. (1953): Exhibit at Annual Conference of National Tuberculosis Association, Los Angeles. Mai 1954.
- HÖH, G. (1952): Streptomycinschaden des Nervus vestibularis und deren Rückbildungsfähigkeit.
Z.Laryng. etc. 31, 223.
- JACCARD, G., BECHT, Th. (1956): Klin. Erfahrungen mit "toxizitätsgemindertem" SM (Streptothetat) in der Tuberkulosebehandlung.
Schweiz.med.Wschr. 86, Nr. 30, 862.
- JATHO, K. (1950): über Vestibul.- und Cochlearschädigungen bei SM-Behandlung und deren Bedeutung für die Otologie.
Arch. Ohren-etc. Heilk. 157, 276.
Cochlearisschäden bei SM-Behandlung.
Arch. Ohren-etc. Heilk. 158, 409.
- JUNG, R., MITTERMAIER, R. (1939): Zur objektiven Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen: Vestibulärer optokinetischer und spontaner Nystagmus in ihren Wechselbeziehungen.
Arch. f. Ohren-, Hals-, Kehlkopfheilk. 146/47.

- KELLER, H., KRÜPE, W., SOUS, H., MÜCKTER, H. (1955/56):
 Versuche zur Toxizitätsminderung basischer
 Streptomyces-Antibiotika; 1. Mitteilg.:
 SM und DSM.
 Arzneim.Forsch. 5, 170 (1955).
 2. Mitteilg.: Beobachtungen in Ergänzung der
 1. Mitteilg.: Neomycin und Viomycin.
 Arzneim. Forsch. 6, 61 (1956).
 3. Mitteilg.: Zum Mechanismus der SM-Vergif-
 tung u. ihre Beeinflussung durch Pantothen-
 säure.
 Arzneim. Forsch. 6, 585 (1956).
- KIMMERLE, G., GÜSSWALD, R. (1956, 1958): Versuche zur Ent-
 giftung von SM und DSM.
 Arzneim. Forsch. 6, 379 (1956).
 Versuche zur Entgiftung von SM und DSM.
 Arzneim. Forsch. 8, 99 (1958).
- DE KLEYN, A.P.H.A., VAN DEINSE, J.B. (1950): Influence of
 streptomycin on vestibular system.
 Acta otolaryng. 38, 3.
- KLUYSKENS, P. (1953): a) L'isonicotinyl-hydrazine et
 l'appareil cochléo-vestibulaire.
 Acta oto.-rhino.-laryng. 7, 22.
 b) La mercaptoéthylamine et l'intoxication à
 la dihydrostreptomycin.
 Soc. Biol. 147, 733.
- KLUYSKENS, P., VAN LINDT, P. (1953): Peut on diminuer les
 effets toxiques de la DSM?
 Acta oto.-rhino.-laryng. Belg. 7, 371.
- KOCH, J. (1956): Erfahrungen mit dem Tuberkulostatikum
 Vionactan-Pantothenat.
 Schweiz. med. Wschr. 86, 16, 413.
- KOTTMEYER, G. (1956): Vorläufige Mitt. über Hör- u. Gleich-
 gewichtsuntersuchungen nach Anwendung toxisch
 geminderter bas. Streptomyces-Antibiotika.
 Vortrag, Tg. Dtsch. HNO-Ärzte, Bad Harzburg
 1956.
- KOTTMEYER, G., KUNTZ, E. (1957): Das Verhalten des N. sta-
 toacusticus beim Menschen nach i.v. und i.m.
 Verabreichung von toxicitätsgem. SM.
 Klin. Wschr., Jg. 35, Heft 22, 1126.
- KRADOLFER, R., NEIPP, L., TRIPOD, J. (1958): Neue experimen-
 telle Beiträge zur tuberkulostatischen Wir-
 kung u. zur Toxizität von Viomycin.
 Vortrag auf dem Tbc.-Symposium am 10./11.2.58
 in Freiburg anlässlich der Einweihung der
 Robert-Koch-Tuberkulose-Klinik.

- KUNTZ, E. (1956): Zur Anwendung der toxicitätsgeminderten basischen Streptomycines-Antibiotika bei der Behandlung der Tbc.
62. Tagung der Dtsch. Ges. für Inn. Med.
Wiesbaden.
- KUNTZ, E. (1957): Infusionsbehandlung der Tbc. mit PAS und Didrothenat.
Beitr. klin. Tuberkul. 117, 2, 259.
- KUNTZ, E., (1957): Erfahrungen mit Viomycin und in seiner Toxicität gemindertem V.-Pantothenat bei der Behandlung d.Lungen-Tbc.
Arzneimittel-Forsch. 7, 4:233.
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H., PRACHT, W. (1959): Über den Einfluß von Pantothensäure auf die vestibularisschädigende Wirkung von SM.
Dtsch. Med. Wschr. 8, 364.
- LESOBRE, R., VERNEY, H. (1956): Erste klin. Erfahrungen mit DSM-Pantothenat.
Bull. Mem. Soc. méd. Hôp., Paris (Sér. 4) 72.
7/8, 227.
- LORENTE DE NO (1935): Observations on nystagmus.
Acta otolar. 21, 416.
- LUMSDEN, E.G.S., POWELL, R.J. (1953): Ototoxicity of a Mixture of Streptomycin and Dihydrostreptomycin.
Tubercle 34, 324.
- MADONIA und CATALANO (1956): Il Danno Labirintico Da Streptomicina.
Clin. otorhinolaryngoiatica 8, 121.
- MAHADY, S.C.F., ARMSTRONG, F.L., HORTON, R., LINCOLN, N.S., BECK, F.: A comparative study of SM and DSM in pulmonary Tuberculosis.
Amer. Rev. Tuberc. 68, 238. (1953).
Gereinigtes Dihydrostreptomycin.
Amer. Rev. Tuberc. 73, 776. (1956).
- MAJER, E.H. (1948): Ergebnisse der Cochlear- und Vestibularisprüfung nach SM-Behandlung.
Wien. klin. Wschr. 60. Jg., Nr. 52, 844.
- MARQUARDT, P., ZIEGLER, E. (1956): Zur Pharmakologie von SM-Sulfat und -pantothenat.
Arzneim. Forsch. 6, 213.
- OHM, J. (1937): Das angeborene Raddrehungs- (Rollungs-)zittern des Auges.
(Zur Augenzitterkunde 44. Mitteilung).
Graefes Arch. 138. I

- OSTERBERG, A.C., OLESON, J.J., YUDA, N.N., RAUH, C.E.,
PARR, H.G., WILL, W. (1956/57): Cochlear-,
Vestibular- and Acute Toxicity Studies of
SM- and DSM-Pantothenate Salts.
Antibiot. Annual 1956/57, 564.
- DR. PAPPA, E. (1956): Erste Erfahrungen mit der i.m. und
i.v. "Didrothenat"-Applikation in der Thera-
pie pulmonaler Tuberkulose.
Die Medizin. 29/30 1040.
- POUTSIKA, J.W., THOMAS, B.H.G., LINEGAR, C.R., HOBSON, L.B.
(1953): Experiment. Untersuchungen über ein
Gemisch von SM und DSM (1:1).
Trans., 12th Conf. Chemoth. Tuberc. Atlanta.
Ga. 1953
- PRESCOTT, B., KAUFFMAN, G., JAMES, W.D., STONE, H.J. (1959):
Means of increasing the tolerated Dose of
SM in Mice. II. Certain Vitamins.
Antibiot. and Chemoth. 9, Nr. 6, 369.
- RADENBACH, K.L. (1956): Chemotherapie der Tuberkulose.
Referat b.d. Jahrestagung d. wissensch. Mit-
arbeiter d. Abtlg. Pfizer-Präparate d. Firma
C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rhein, in
Bad Dürkheim am 8.-12.Okt. 1956.
- RADENBACH, K.L., AMANN, R. (1958): Akute SM-Nebenwirkungen
u. ihre Bedeutung (SM als Histamin-Liberator).
189. Sitzung Frankfurter Med. Ges..
- RALEIGH, J.W. (1959): Highlights of the 18th Veterans Admi-
nistration-Armed Forces Conference on the
Chemotherapy of Tuberculosis.
AM and CT Vol. 6, No. 4, 242.
- RANTA, L.J. (1958): Acoustic and vestibular disturbances
following SM-treated tuberculous Meningitis
in children.
Helsinki.
- RAUSCH, F. (1955): Vorläufige Ergebnisse über die klinische
Verträglichkeit von Paratebrin und Pantothenat.
Münch. med. Wschr. 97, 48:1625.
- REINHARD, W., DUSBERG (1957): Zur Behandlung der extrapulmo-
nalen Tbc. mit Didrothenat.
Der Tbk.arzt, 11. Jg., Heft 2, 93.
- RISKAER, A.N., CHRISTENSEN, E. (1956): Neomycins Ototoxiske
effekt Experimentelt Belyst.
Nordsik.Medicin, Bd. 56, Nr. 27, 933.
- RÜEDI, L. (1951): Therapeutic and toxic effect of streptomycin
in Otology.
Laryngoscope. St. Louis, 61, 613.
- RÜEDI, L. (1953): Vorläufige Mitteilung über die toxische
Wirkung von Neomycin auf das Gehörorgan des
Meerschweinchens.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 951.

- RÜEDI, L., ESCHER, F., LUTHY, F. (1949): Toxische Wirkungen des Streptomycins.
Acta oto-lar. Suppl. 78, 66.
- RÜEDI, L., FURRER, W., LUTHY, F., NAGER, G., TSCHIRREN, B. (1951): Weitere Befunde über die toxischen Wirkungen von Streptomycin und Chinin.
Bull. Schweiz. med. 7, 3/4, 276.
- DE SA, G. (1958): Behavior of the neuroglia of the acoustic nuclei, subcortical centers and auditory cortex, of cats intoxicated with dihydrostreptomycin.
Laryngoscope 68, 571.
- SCHATZ, A., BUGIE, E., WAKSMANN, A. (1944): Streptomycin, eine Substanz mit antibiot. Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 55, 1:66.
- SHUBIN, H., HEIKEN, C.A., GLASKIN, A. PENNES, W., RUTBERG, F. CHAKRAVARTY, S. (1955): A Study of neurotoxicity of Streptomycin on Tuberculous patients.
Dis. of Chest 28, 447.
- SIMON, K. (1956): Viomycin-Pantothenat in der Behandlung der Lungentuberkulose von Kindern und Jugendlichen.
Tbc.arzt 10 9, 539.
- STADLER, L., KESER, H. (1951): Nystagmographische Verlaufsuntersuchungen über Vestibularisschädigung nach Streptomycinbehandlung.
Klin. Wschr. II, 29, 531.
- STANGL, E. (1948): Zur Behandlung von Penicillin und Streptomycin-Nebenwirkungen.
Therapeut. Umschau, Heft 8, (Bern Nov. 1948).
- STÄRK, G., ZASLAWSKI, M. (1956): "Entgiftetes" SM zur i.v. Applikation bei Lungentuberkulose.
Der Tbc.arzt, 10. Jg., Heft 5.
- STEVENSON, L., ALVORD, E., CORREL, J.W. (1947): Degeneration and necrosis of neurones in eighth cranial nuclei caused by streptomycin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 65, 86.
- STRÜMPFEL, P. (1959): Zur Ototoxizität des Streptomycins.
Dtsch. Gesundheitswesen 14, 622.
- TACQUET, A., VOISIN, Ch., GERNEZ-RIEUX, Ch. (1956): Experimentelle u. klin. Erfahrungen mit DSM-Pantothenat.
Therapie 11, 6:1054.

- TANNER, E. (1958): Erfahrungen mit Viomycin-Pantothemat.
Vortrag auf d.Tuberkulose-Symp.am 10. und
11. Febr. 1958 anlässlich d.Einweihung der
Robert-Koch-Tuberkuloseklinik in Freiburg.
- TOMPSETT, R. (1948): Relation of Dosage to Streptomycin
Toxicity.
Ann. ot. (am) 1, 62:115.
- TSCHIRREN, B. (1954): Die Schutzwirkung von Vitamin A bei
der Streptomycin und Neomycinvergiftung des
Gehörorgans.
Schweiz. med. Wschr. 84, 1414.
- UMEZAWA, H. (1957): Kanamycin: Its discovery.
N. Y. Acad. of Sciences 10. - 11.Juli 1958.
- UMEZAWA, H., UEDA, M., MAEDA, K., YAGISHITA, K., KONDO, S.,
OKAMI, Y., UTAHARA, R., OSATO, Y., NITTA, K.,
TAKEUCHI T. (1957): Production and isolation
of a new antibiotic: Kanamycin.
J. Antibiot. Ser. A. 10, 181.
- WAINSBREN, B.A., SPINK, W.W. (1950): A clinical appraisal
of neomycin.
Ann. Int. Med. 33, 1099.
- WAKSMAN, S.A., LECHEVALIER, H.A. (1949): Neomycin, new an-
tibiotic active against streptomycin resi-
stant bacteria, including tuberculosis orga-
nisms.
Science, 109, 305.
- WEBER, W. (1956): Erste Erfahrungen mit der hochdosierten
intrathekalen Applikation des neuen toxicitäts-
geminderten Streptothemat bei schwer-
eitrigen Meningitiden.
62. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
Wiesbaden, 1956.
- WECHSELBERG, H., WEIDENBUSCH, E. (1951): Klinische Pharma-
kologie und Toxikologie des Streptomycins.
Erg. inn. Med. und Kinderheilk. 2, 713.
- WIER, J.A., STOREY, P.B., CURRY, F.J., SCHLESS, J.M. (1956):
Ototoxicity from Intermittent Streptoduccin
Therapy on pulmon Tbc.
Dis. of Chest 30, 628.
- WILLEMOT, J.P., GOOSENS, M., PANNIER, R., VAN DE CALSEYDE, P.
(1959): Ototoxicité de la SM. (Étude compa-
rative entre la streptomycine pantothénique
et le mélange streptomycin-dihydrostreptomy-
ciné.
Acta tuberc. belg. 50 (1959).

WINSTON, J., LEWEY, H.F., PARENTEAU, A., MARDEN, A.,
CRAMER, F.B. (1948): An experimental study
of the toxic effect of streptomycin on the
vestibular apparatus of the cat.
Ann. Otol. Rhino.-Laryng. 57, 738.

Am Schluß meiner Arbeit gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr.med.R.Mittermaier, Direktor der Universitäts-Hals, Nasen- und Ohrenklinik Frankfurt/Main, für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik verbindlich zu danken. Für die Überlassung des Themas sowie für die gegebenen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit sage ich Herrn Oberarzt Privatdozent Dr.med.G.Rossberg besten Dank. Gleichzeitig erlaube ich mir, Herrn Oberarzt Prof.Dr. med.K.L.Radenbach, II.Medizinische Universitätsklinik Frankfurt/Main (Direktor Prof.Dr.J.FREY), für die freundliche Unterstützung zu danken. Dank gebührt auch Fräulein Wünsch und Fräulein Hucker aus der Universitäts-Hals,Nasen- und Ohrenklinik.

Lebenslauf

Am 8. April 1936 wurde ich, Marlene Gerlach, als Tochter von Pfarrer Ulrich Gerlach und seiner Ehefrau Antje Gerlach, geb. Köther, in Osnabrück geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Gehrde bei Osnabrück und, nachdem ich meinen Vater 1944 im Luftkrieg verloren hatte, in Göttingen. Von 1947 bis 1956 war ich Schülerin des Elisabethen-Realgymnasiums zu Frankfurt am Main und legte dort am 28. Februar 1956 das Abitur ab.

Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich am 29.10.1958 die ärztliche Vorprüfung bestand. Auch die klinischen Studiensemester verbrachte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Für das Sommersemester 1962 habe ich mich zum medizinischen Staatsexamen gemeldet.

